

# **Influencia de la obesidad metabólicamente sana en la salud de diferentes grupos poblacionales**

**Influence of metabolically healthy obesity on the health of different population groups**

José Miguel Guzmán García

**Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia**

Noviembre 2023



**Programa de doctorado Biociencias y Ciencias Agroalimentarias**

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**Tesis doctoral**

TITULO: *Influencia de la obesidad metabólicamente sana en la salud de diferentes grupos poblacionales*

AUTOR: *José Miguel Guzmán García*

---

© Edita: UCOPress. 2024  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---

# UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



## TESIS DOCTORAL

Influencia de la obesidad metabólicamente sana en la salud de diferentes grupos poblacionales

Influence of metabolically healthy obesity on the health of different population groups

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

**José Miguel Guzmán García**

**Directores:**

Rafael Molina Luque

Manuel Romero Saldaña

Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia

Programa de doctorado de Biociencias y Ciencias Agroalimentarias

Córdoba, 04/11/2023



---

**TÍTULO DE LA TESIS:**

**Influencia de la obesidad metabólicamente sana en la salud de diferentes grupos poblacionales**

---

**DOCTORANDO: José Miguel Guzmán García**

---

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

El doctorando ha llevado a cabo su Tesis Doctoral bajo nuestra supervisión directa, realizando varios estudios de investigación en población laboral e infantil de la provincia de Córdoba, al objeto de evidenciar la relación entre la obesidad metabólicamente sana (MHO) y la salud general de estas poblaciones; y más específicamente, se ha planteado conocer la prevalencia de MHO en las poblaciones estudiadas, determinar los mejores predictores de MHO en población adulta e infantil, establecer la relación entre la MHO y la edad pulmonar en adultos y, por último, relacionar la MHO con síndrome de resistencia a la insulina en niños.

En cuanto al documento de Tesis Doctoral, queremos resaltar que, en la Introducción, el doctorando muestra un profundo conocimiento y experiencia en el tema de investigación. Los objetivos planteados están correctamente formulados y han sido alcanzados en la investigación desarrollada. La metodología es diversa y adecuada, empleando diseños observacionales transversales apoyados en una metodología estadística multivariante compleja y avanzada, que ha permitido lograr unos resultados muy positivos para la aplicabilidad en la práctica clínica. Los resultados son descritos con exhaustividad, meticulosidad, con claridad y precisión. De la misma manera, la discusión ha sido analítica, comparativa y crítica, muy bien trenzada e hilvanada y suficientemente respaldada por las referencias bibliográficas más importantes y recientes. Las conclusiones están alineadas con los objetivos formulados. Por último, las referencias bibliográficas son amplias y actualizadas.

Por otra parte, la presente Tesis Doctoral ha generado dos publicaciones originales en revistas de alto impacto que se han registrado como indicios de calidad:

1. Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2022): 5,0] [Posición: 28/88] [Cuartil: Q2]

Guzmán-García J-M; Romero-Saldaña M; Molina-Recio G; Álvarez-Fernandez C; Raya-Cano E; Molina-Luque R. Diagnostic accuracy of the waist-to-height ratio and other anthropometric indices for metabolically healthy obesity in the working population. *Front Nutr.* 2022; 16:9:962054. doi:10.3389/fnut.2022.962054. PMID: 36466409; PMCID: PMC9709429.

2. Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2022): 3,6] [Posición: 23/130] [Cuartil: Q1]

Guzmán-García, JM., Romero-Saldaña, M., Molina-Recio, G. *et al.* Diagnostic accuracy of anthropometric indices for metabolically healthy obesity in child and adolescent population. *Pediatr Res* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02693-0>

Adicionalmente, hay un tercer artículo, titulado “Relación entre principales fenotipos de salud metabólica y obesidad con la función pulmonar en población laboral”, enviado a publicar a la revista “Archivos de Bronconeumología” que tiene un factor de impacto de 8, lo que la sitúa en el Q1 (10/66).

Además, se han realizado varias comunicaciones científicas presentadas en congresos y jornadas, de carácter nacional e internacional, y obteniendo un premio de investigación a nivel provincial:

1. X Congreso de Investigadores en Formación “El arte de investigar”. Escuela de Doctorado Educo y Eida3 de la Universidad de Córdoba. Presentando la comunicación oral “*Predictores de obesidad metabólicamente sana en población laboral*”. 3 al 6 de mayo de 2022.
2. I Congreso Iberoamericano de Antropometría Aplicada. Universidad de Almería. 21 y 22 de octubre de 2022 Presentando la comunicación oral “*Precisión diagnóstica de índices antropométricos para obesidad metabólicamente sana en población laboral*”.
3. XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Obesidad. Organizado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, celebrado del 16 al 18 de noviembre de 2022, en Barcelona. Presentando la comunicación oral; “*Prevalencia de obesidad metabólicamente sana y síndrome metabólico en niños y adolescentes en un área rural de Córdoba, España. Grado de acuerdo entre criterios*”.
4. X Jornadas Doctorales de la Universidad de Castilla La Mancha. Celebradas el 25 de noviembre de 2022 en Albacete. Presentando la comunicación en formato póster

*“Predictores antropométricos de obesidad metabólicamente sana en niños y adolescentes de un área rural de Córdoba, España”.*

5. I Jornadas de Investigación del Colegio de Enfermería de Córdoba. Celebradas el 29 de septiembre de 2023 en Córdoba. Obteniendo el premio a la mejor comunicación oral presentada por un doctorando; “Asociación entre fenotipos de salud metabólica y obesidad, con la función pulmonar, en población laboral”.

Como tutores académicos, debemos subrayar la gran capacidad de aprendizaje del doctorando, tanto en lo referido a conocimientos específicos en nutrición humana y salud, donde posee el grado de Máster, como los relacionados con la bioestadística básica y avanzada, los diseños epidemiológicos, la búsqueda bibliográfica y el análisis crítico de estudios, así como su excelente nivel de redacción científica. Además, debemos resaltar la inagotable capacidad de trabajo mostrada por el doctorando para compaginar la realización de esta Tesis Doctoral con su labor asistencial como enfermero de instituciones penitenciarias, colaborador honorario en el Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia de la Universidad de Córdoba, profesor de postgrado en el Colegio de Enfermería de Córdoba, realización de formación continuada y conciliar su vida personal y familiar.

Estamos convencidos de que, tras la defensa de su tesis doctoral, D. José Miguel Guzmán García continuará desempeñando una brillante carrera investigadora, profesional y docente desde los diversos ámbitos competenciales.

Finalmente, desde el punto de vista personal y humano, los directores de esta Tesis Doctoral, queremos alabar las extraordinarias habilidades personales de comunicación, empatía, trabajo en equipo, cooperación y resolución de conflictos que el doctorando ha mostrado durante estos cuatro años de doctorado que le han servido para sortear las adversidades halladas y concluir con éxito los estudios incluidos en la presente Tesis Doctoral.

Por todo lo expuesto anteriormente, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, a 4 de noviembre de 2023

Firma de los directores

MOLINA  
LUQUE RAFAEL  
- 45747152Z

Firmado digitalmente  
por MOLINA LUQUE  
RAFAEL - 45747152Z  
Fecha: 2023.11.04  
08:45:54 +01'00'

Fdo.: Prof. Dr. Rafael Molina Luque

ROMERO SALDAÑA  
MANUEL -  
30549475R

Firmado digitalmente por  
ROMERO SALDAÑA  
MANUEL - 30549475R  
Fecha: 2023.11.04 09:58:50  
+01'00'

Fdo.: Prof. Dr. Manuel Romero Saldaña

# AGRADECIMIENTOS:

Gracias a mis directores de tesis: El Dr. Rafael Molina Luque y el Dr. Manuel Romero Saldaña. En primer lugar, por haber aceptado la propuesta de dirigir este proyecto de investigación tutelando a un “junior” de la investigación en general y de la estadística en particular. No puedo sentirme más agradecido por la paciencia que han tenido conmigo, así como por su enorme disponibilidad personal incluso en los momentos más complicados para ellos. Gracias también por haber estado a la altura en cada momento, mostrando flexibilidad cuando ha sido necesario y siendo rigurosos cuando la situación lo ha demandado conmigo. Me siento muy honrado de haber sido el primer doctorando del Dr. Rafael Molina Luque, y de haber podido simultanear esta tutela y nuestra amistad, con el Dr. Manuel Romero Saldaña.

A Carlos Álvarez Fernández y al Dr. Francisco Javier Fonseca del Pozo por haberme facilitado el acceso a las poblaciones objeto de este estudio. Sin su aportación esta investigación se habría convertido en una odisea para acceder a tan variada e ingente muestra poblacional.

A mis hijos Martín y Paula, por ser el combustible que alimenta el motor de mi conocimiento, impulsarme a ser mejor persona cada día y darme la ilusión diaria para seguir en la brecha.

A mi hermano Daniel Guzmán García y a mis amigos José María Alcaraz Oliver e Ismael Córdoba Úbeda, por las profundas conversaciones que he podido tener con ellos, por aportarme otros puntos de vista dentro del campo de la ciencia en particular y del conocimiento en general, y por su cariño y amistad.

A Cecilia María Rosa Cala, por su apoyo incondicional y por su paciencia mientras realizaba este extenso trabajo de investigación. Por cómo me has cuidado y apoyado en los momentos complicados, gracias por estar ahí siempre.

A mis compañeras y compañeros de trabajo en el Centro Penitenciario de Córdoba, por el apoyo que me habéis manifestado siempre en la realización de esta tesis, y especialmente por cubrirme y facilitarme tiempo para dedicarme a ella, más aún cuando ha sido complicado hacerlo. Mi deuda de gratitud será eterna con vosotras.

A mi padre, José Luís Guzmán Arriaga por los valores que me ha infundado, por su cariño y por toda la ayuda que me ha brindado personalmente en los últimos años.

Y de nuevo, esta vez en un lugar especial, al Dr. Manuel Romero Saldaña. Por haberme descubierto que el campo de conocimiento de la enfermería iba mucho más lejos de administrar medicamentos. Por transmitirme su ilusión, contagiarme parte de su entusiasmo y alegría. No lo habría conseguido sin tu ayuda; cuenta con mi amistad, mi camaradería y mi compañerismo por el resto de mis días.

# LISTA DE ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico.

ABC: Área bajo la curva.

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad.

CC: Circunferencia de cintura.

COR: Curva operador receptor.

CT: Colesterol total.

DE: Desviación estándar.

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2.

ECNT: Enfermedad crónica no transmisible.

EE: Error estándar.

ERC: Enfermedad renal crónica.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance.

HTA: Hipertensión arterial.

EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in the first second.

CVF: Capacidad vital forzada.

GBA: Glucemia basal en ayunas.

HDL: High-density lipoprotein.

IDF: International Diabetes Federation.

IC: Intervalo de confianza.

ICC: Índice cintura cadera.

ICT: Índice cintura talla.

IMC: Índice de masa corporal.

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.

J: Índice de Youden.

LDL: Low-density lipoprotein.

METs: Metabolic equivalent of task.

MHO: Metabolically healthy obesity.

MHNO: Metabolically healthy non-obesity.

MUO: Metabolically unhealthy obesity.

MUNO: Metabolically unhealthy non-obesity.

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

ODS: Objetivos de desarrollo sostenible.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

PMLG: Peso de masa libre de grasa.

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RI: Resistencia a la insulina.

SBU: Standard beverage units.

SMET: Síndrome metabólico.

TAB: Tejido adiposo blanco.

TASC: Tejido adiposo subcutáneo.

TAM: Tejido adiposo marrón.

TAV: Tejido adiposo visceral.

TG: Triglicéridos.

% GC: Porcentaje de grasa corporal.

# ÍNDICE GENERAL

PRIMERA PARTE.....	1
1. INTRODUCCIÓN. OBESIDAD Y SALUD CARDIOMETABÓLICA.....	2
1.1. Obesidad y salud cardiometabólica en diferentes grupos poblacionales.....	2
1.2. Evolución histórica del concepto de MHO.....	8
1.3. Principales fenotipos de salud cardiometabólica y obesidad. Características.....	10
1.4. Diagnóstico de MHO.....	13
1.5. Epidemiología de MHO.....	17
1.6. Etiología del fenotipo MHO, así como del resto de fenotipos asociados. ....	19
1.7. Transición del fenotipo MHO a MUO.....	28
1.8. MHO y principales enfermedades relacionadas con la salud cardiometabólica. ....	29
1.9. Antropometría y MHO.....	33
1.10. Función pulmonar y MHO. ....	35
SEGUNDA PARTE.....	37
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	38
2.1. Hipótesis de estudio. ....	38
2.2. Objetivos de estudio.....	39
TERCERA PARTE .....	40
3. METODOLOGÍA.....	41
3.1. MHO en población infantil y juvenil. ....	41
3.2. MHO y población laboral.....	44
3.3. MHO y función pulmonar en población laboral. ....	47
4. RESULTADOS.....	52
4.1. MHO en población infantil y juvenil. ....	52
4.2. MHO en población laboral.....	57
4.3. MHO y función pulmonar en población laboral. ....	63
5. DISCUSIÓN. ....	72
5.1. MHO en población infantil y juvenil. ....	72
5.2. MHO en población laboral.....	76
5.3. MHO y función pulmonar en población laboral. ....	79
6. CONCLUSIONES .....	84
6.1. Con respecto al objetivo general:.....	84
6.2. Con respecto a los objetivos específicos. ....	85
7. BIBLIOGRAFÍA.....	89
CUARTA PARTE.....	114

8.	ANEXOS .....	115
8.1.	Artículos publicados. ....	115
8.2.	Resumen de las comunicaciones científicas publicadas derivadas de esta tesis.....	115

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Principales factores de riesgo que contribuyeron a AVAD en el año 2016 para ambos sexos.....	5
<b>Figura 2.</b> Categorías diagnósticas según grado de salud metabólica y la presencia o no de obesidad en los sujetos.....	12
<b>Figura 3.</b> Prevalencia estimada de MHO y MUO en la población obesa del hemisferio norte según índice HOMA-IR y número de componentes de SMET presentes.....	15
<b>Figura 4.</b> Aspectos determinantes de MHO según los distintos factores estudiados.....	20
<b>Figura 5.</b> Expansión del tejido adiposo en el proceso de obesidad.....	22
<b>Figura 6.</b> Producción de adiponectina por el tejido adiposo en función del estado de obesidad y de salud metabólica en general.....	23
<b>Figura 7.</b> Pirámide de la dieta mediterránea.....	26
<b>Figura 8.</b> Ciclo de transición entre estados de Obesidad Metabólicamente Sana (MHO) y Obesidad Metabólicamente Insana (MUO).....	29
<b>Figura 9.</b> Capacidad discriminante de los indicadores antropométricos para la MHO según diferentes criterios (población infantil y juvenil) .....	56
<b>Figura 10.</b> Capacidad discriminante de los indicadores antropométricos para la MHO según diferentes criterios (población laboral adulta) .....	60

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Reducción en esperanza de vida en años, debido a factores de riesgo asociados a obesidad.....	4
<b>Tabla 2.</b> Resumen de las aportaciones históricas a la definición y marco conceptual de MHO.....	10
<b>Tabla 3.</b> Definiciones más comunes para definir MHO.....	16
<b>Tabla 4.</b> Fórmulas para el cálculo de la edad pulmonar en ambos sexos según Morris et al.....	35
<b>Tabla 5.</b> Criterios diagnósticos para MHO en población infantil y juvenil.....	42
<b>Tabla 6.</b> Criterios diagnósticos para obesidad metabólicamente sana (MHO).....	45
<b>Tabla 7.</b> Descripción de la muestra según variables de estudio.....	53
<b>Tabla 8.</b> Distribución de MHO dentro de la población de estudio.....	54
<b>Tabla 9.</b> Capacidad discriminante y precisión diagnóstica de los indicadores antropométricos para MHO y síndrome metabólico.....	55
<b>Tabla 10.</b> Descripción de la muestra según variables de estudio.....	58
<b>Tabla 11.</b> Distribución del MHO según las variables identificadas en el estudio.....	59
<b>Tabla 12.</b> Capacidad discriminante y precisión diagnóstica de los indicadores antropométricos para MHO.....	61
<b>Tabla 13.</b> Comparación de la bondad del ajuste y la precisión diagnóstica del índice cintura talla y el porcentaje de grasa corporal para el SMET y la MHO.....	62
<b>Tabla 14.</b> Descripción de la muestra según variables de estudio en función del sexo de los sujetos.....	64
<b>Tabla 15.</b> Descripción de la muestra según variables de estudio en función del fenotipo metabólico-obesidad.....	66
<b>Tabla 16.</b> Medias ajustadas de valores de edad pulmonar en el grupo de estudio clasificados por salud metabólica y estado de obesidad por ANCOVA.....	67
<b>Tabla 17.</b> Diferencia de medias para variables antropométricas entre MHO y MUO.....	68
<b>Tabla 18.</b> Diferencia de medias para variables cardiometabólicas entre MHO y MUO/MUNO.....	69
<b>Tabla 19.</b> Regresión lineal múltiple para la edad pulmonar.....	70
<b>Tabla 20.</b> Regresión logística binaria para patrones de enfermedad pulmonar según estado metabólico y obesidad.....	71

# RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** En el actual contexto obesogénico, un porcentaje variable de sujetos de todas las edades con obesidad, no padecen alteraciones cardiometabólicas. Para describir a este grupo poblacional surge el fenotipo referido a la obesidad metabólicamente sana (MHO). Los sujetos con MHO presentan un nivel reducido de grasa ectópica y visceral, lo que deriva en un grado bajo de inflamación, sensibilidad preservada a la insulina, así como un alto nivel de actividad física. El fenómeno MHO se presenta de manera más prevalente en personas jóvenes y en mujeres. Identificar esta condición de manera precoz puede conducir a evitar la progresión a obesidad metabólicamente insana (MUO), ahorrando los costes asociados al desarrollo de comorbilidades o a intervenciones farmacológicas.

**OBJETIVOS:** Como objetivo principal, se ha planteado evidenciar la relación entre la MHO y la salud general de la población adulta e infantil. Además, como objetivos secundarios se han propuesto los siguientes:

- Conocer la prevalencia de MHO en las poblaciones estudiadas.
- Determinar los mejores predictores de MHO en población adulta e infantil.
- Establecer la relación entre la MHO y la edad pulmonar en adultos.
- Relacionar la MHO con síndrome de resistencia a la insulina (RI), en niños.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se llevaron a cabo tres estudios transversales sobre distintas poblaciones. El primero de ellos se llevó a cabo con 635 trabajadores del Ayuntamiento de Córdoba, en el año 2016. El segundo trabajo de investigación incluyó 265 niños y adolescentes de un área rural en la provincia de Córdoba (España), en el año 2018. Ambos estudios buscaron conocer la prevalencia de MHO en las poblaciones estudiadas, así como los mejores marcadores antropométricos para su diagnóstico. Para el último estudio en población laboral y función respiratoria, se establecieron cuatro categorías fenotípicas que combinan salud metabólica y obesidad, donde aparte de los grupos con obesidad metabólicamente sana (MHO) e insana (MUO), se identificaron aquellos sujetos sin obesidad metabólicamente sanos (MHNO) e insanos (MUNO). Este último estudio fue llevado a cabo también sobre población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba, con una muestra poblacional obtenida entre los años 2016-2019, buscando no sólo conocer la prevalencia de los fenotipos asociados, sino su relación con la función pulmonar a través de la edad pulmonar. Las disfunciones pulmonares se clasificaron en:

patrón restrictivo, patrón obstructivo y patrón mixto. Para el análisis de los datos en todos ellos, se emplearon las pruebas características de la estadística descriptiva, bivalente y multivalente.

**RESULTADOS:** La prevalencia de MHO en población laboral osciló entre el 6,6%-9% (estudio 2016) y 10,6% (estudio 2019), en función del criterio empleado. La prevalencia en niños y adolescentes osciló entre el 9,4%-12,8% también en función del criterio empleado en su diagnóstico. El mayor grado de acuerdo en población laboral se alcanzó entre las definiciones de la IDF y NCEP-ATP III ( $k = 0,811$  IC 95% 0,724 – 0,898  $p < 0,001$ ), así como en población infantil y juvenil entre las definiciones HOMA-IR y el criterio combinado ( $k = 0,863$  IC 95% 0,736 – 0,962  $p < 0,001$ ). El índice cintura-talla (ICT) fue el indicador con mayor capacidad discriminante para MHO en todos los criterios aplicados a la población laboral, con su mejor punto de corte en 0,55 también para todos los criterios. Este índice, de nuevo resultó ser el indicador con mayor capacidad discriminante en 2 de los 3 criterios empleados con niños y adolescentes, con su mejor punto de corte en 0,47 para los tres criterios. Respecto a la edad pulmonar, la MHO ( $\beta = 0,66$ ;  $p = 0,591$ ) no se asoció con un mayor envejecimiento pulmonar con respecto a la MHNO, pero sí la MUO ( $\beta = 7,1$ ;  $p < 0,001$ ) y el MUNO ( $\beta = 6,6$ ;  $p < 0,001$ ). Con respecto a las disfunciones pulmonares, se halló que la MUNO (OR = 1,93;  $p < 0,001$ ) y la MUO (OR = 2,91;  $p < 0,001$ ) se relacionaron con la presencia de un patrón restrictivo, así como la MUNO (OR=2,40;  $p=0,028$ ) con el mixto.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de MHO en población laboral, difirió según el criterio empleado para su diagnóstico, siendo elevada respecto a la prevalencia encontrada en la población general. En población infantil y juvenil, el porcentaje de sujetos MHO también dependió del criterio utilizado. Los sujetos MHO adultos presentaron unos valores antropométricos inferiores que los individuos MUO, así como un mejor perfil cardiometabólico que las categorías metabólicamente insanas. También presentaron de manera independiente, un alto nivel de actividad física y un bajo consumo alcohólico y tabáquico. La variable antropométrica con mayor capacidad discriminante para MHO fue el ICT, tanto en niños y adolescentes como en población laboral. Por ello, el ICT es la variable que mejor detecta la presencia de MHO. En el caso de los niños y adolescentes, el uso de definiciones que impliquen índices de resistencia a la insulina como el HOMA-IR para cribar individuos MHO aporta el beneficio adicional de detectar un número más estricto de casos. En lo concerniente a la función pulmonar en población laboral, los resultados evidencian que las anormalidades metabólicas, y no la obesidad, son las que inciden sobre el envejecimiento prematuro de los pulmones y, por lo tanto, el declive de la función pulmonar. En nuestro estudio, tener obesidad sin alteración metabólica no se asoció significativamente con la presencia de disfunción respiratoria.

# ABSTRACT

**BACKGROUND:** In the current obesogenic context, a variable percentage of subjects of all ages with obesity do not suffer from cardiometabolic alterations. To describe this population group, the phenotype referred to as metabolically healthy obesity (MHO) arises. Subjects with MHO present a reduced level of ectopic and visceral fat, which results in a low degree of inflammation, preserved insulin sensitivity, as well as a high level of physical activity. The MHO phenomenon occurs more prevalently in young people and women. Identifying this condition early can lead to avoiding progression to metabolically unhealthy obesity (MUO), saving costs associated with the development of comorbidities or pharmacological interventions.

**OBJECTIVES:** The main objective was to demonstrate the relationship between MHO and the general health of the adult and child population. Furthermore, the following have been proposed as secondary objectives:

- Know the prevalence of MHO in the studied populations.
- Determine the best predictors of MHO in the adult and child population.
- Establish the relationship between MHO and lung age in adults.
- Relate MHO to insulin resistance syndrome (IR) in children.

**MATERIAL AND METHODS:** Three cross-sectional studies were carried out on different populations. The first of them was carried out with 635 workers from Córdoba City Council, in 2016. The second research work included 265 children and adolescents from a rural area in the province of Córdoba (Spain), in 2018. Both Studies sought to know the prevalence of MHO in the studied populations, as well as the best anthropometric markers for its diagnosis. For the last study on the working population and respiratory function, four phenotypic categories were established that combine metabolic health and obesity, where apart from the groups with metabolically healthy obesity (MHO) and unhealthy obesity (MUO), metabolically healthy subjects without obesity (MHNO) and metabolically unhealthy subjects without obesity (MUNO) were identified. This last study was also carried out on the working population of Córdoba City Council, with a population sample obtained between the years 2016-2019, seeking not only to know the prevalence of the associated phenotypes, but also their relationship with lung function through lung age. Pulmonary dysfunctions were classified into: restrictive pattern, obstructive

pattern and mixed pattern. To analyze the data in all of them, the characteristic tests of descriptive, bivariate and multivariate statistics were used.

**RESULTS:** The prevalence of MHO in the working population ranged between 6.6%-9% (2016 study) and 10.6% (2019 study), depending on the criterion used. The prevalence in children and adolescents ranged between 9.4%-12.8%, also depending on the criteria used in their diagnosis. The highest degree of agreement in the working population was reached between the IDF and NCEP-ATP III definitions ( $k = 0.811$  95% CI 0.724 – 0.898  $p < 0.001$ ), as well as in the child and youth population between the HOMA-IR and the combined criterion ( $k = 0.863$  95% CI 0.736 – 0.962  $p < 0.001$ ). The waist-height index (WHtR) was the indicator with the greatest discriminating capacity for MHO in all the criteria applied to the working population, with its best cut-off point at 0.55 also for all the criteria. This index, again, turned out to be the indicator with the greatest discriminating capacity in 2 of the 3 criteria used with children and adolescents, with its best cut-off point at 0.47 for the three criteria. Regarding lung age, MHO ( $\beta = 0.66$ ;  $p = 0.591$ ) was not associated with greater lung aging compared to MHNO, but MUO was ( $\beta = 7.1$ ;  $p < 0.001$ ) and MUNO ( $\beta = 6.6$ ;  $p < 0.001$ ). With respect to lung dysfunctions, it was found that MUNO (OR = 1.93;  $p < 0.001$ ) and MUO (OR = 2.91;  $p < 0.001$ ) were related to the presence of a restrictive pattern, as well as the MUNO (OR=2.40;  $p=0.028$ ) with the mixed one.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of MHO in the working population differed according to the criteria used for its diagnosis, being high compared to the prevalence found in the general population. In the child and youth population, the percentage of MHO subjects also depended on the criterion used. Adult MHO subjects presented lower anthropometric values than MUO individuals, as well as a better cardiometabolic profile than the metabolically unhealthy categories. They also independently presented a high level of physical activity and low alcohol and tobacco consumption. The anthropometric variable with the greatest discriminating capacity for MHO was the WHtR, both in children and adolescents and the working population. Therefore, the WHtR is the variable that best detects the presence of MHO. In the case of children and adolescents, the use of definitions that involve insulin resistance indices such as the HOMA-IR to screen MHO individuals provides the additional benefit of detecting a more stringent number of cases. Regarding lung function in the working population, the results show that metabolic abnormalities, and not obesity, are those that affect premature ageing of the lungs and, therefore, the decline in lung function. In our study, having obesity without metabolic alteration was not significantly associated with the presence of respiratory dysfunction.

**P** PRIMERA

**P** PARTE

# **1. INTRODUCCIÓN. OBESIDAD Y SALUD CARDIOMETABÓLICA.**

La obesidad guarda una estrecha relación con el metabolismo. A lo largo de los siguientes apartados se evidenciará cómo esta relación basada en aspectos al alcance del individuo (estilo de vida), o fuera del alcance de este (genética), aleja en mayor o menor grado al sujeto de la definición de salud cardiometabólica. En este gradiente, el fenómeno MHO aparece como un estado habitualmente transitorio que puede presentar utilidad en el tratamiento de la obesidad, así como de las complicaciones asociadas a la misma.

## **1.1. Obesidad y salud cardiometabólica en diferentes grupos poblacionales.**

Los orígenes y las consecuencias de la relación anteriormente expuesta entre la obesidad y la salud cardiometabólica van a ser diferentes en función de las características de la población estudiada. A través de los siguientes subpuntos se estudiará esta relación en tres grupos poblacionales; infancia y adolescencia, adultos, y trabajadores. Por último, serán enumerados los principales aspectos etiológicos del sobrepeso y la obesidad en las poblaciones estudiadas.

### **1.1.1. En la infancia y adolescencia.**

El exceso de peso es un problema que está presente desde las primeras etapas de la vida y que, de manera general, tiene impacto en la edad adulta. La evidencia es clara en que prevenir el exceso de peso en la etapa infantil es la mejor manera de reducir la incidencia de obesidad y sus comorbilidades asociadas en etapas posteriores (1). Esta prevención y tratamiento de la obesidad debe empezar de manera precoz con el fin de prevenir las complicaciones asociadas (2), puesto que hasta un 62% de adolescentes con obesidad iniciaron dicha condición en la niñez (3), lo que aumenta de manera significativa el riesgo de mantener esta condición en la edad adulta (2).

En relación con las cifras, según las estimaciones de la OMS, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños de 5 a 9 años ha aumentado notablemente, del 4% en 1975 a más del 18% en 2016 (4). Así mismo, se calcula que 39 millones de niños con una edad inferior a los 5 años presentaban sobrepeso u obesidad en 2020 (4). En el caso de España, se estimó una prevalencia de obesidad del 23,3% en 2019 (5).

La obesidad infantil está asociada con el crecimiento de complicaciones comórbidas en la edad adulta como son la Hipertensión Arterial (HTA), la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), la

hiperlipidemia, el Síndrome Metabólico (SMET) (6), la inflamación sistémica y el cáncer, así como una probabilidad mayor de fallecer de forma prematura (4).

A continuación, se introducirán los principales datos sobre obesidad en población adulta a nivel mundial, relacionando esta condición con las principales enfermedades crónicas no transmisibles (ECNTs) presentes en la sociedad.

### **1.1.2. En adultos.**

El sobrepeso y la obesidad continúan su crecimiento a nivel mundial, alcanzando los 2000 millones de personas con exceso de masa corporal, una cifra que suponía alrededor del 30% de la población mundial en 2016 (1), un 16% de los adultos en España en 2020 (7). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como una acumulación de grasa anormal o excesiva que perjudica a la salud. El índice de masa corporal (IMC) es la herramienta más utilizada para el diagnóstico del sobrepeso ( $25 \leq \text{IMC} \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y de la obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) en adultos (8), aunque también se emplean otros indicadores antropométricos como la circunferencia de cintura (CC) y porcentaje de grasa corporal (% GC) (9). De manera general, la mayoría de los sujetos con obesidad según el IMC presentan un exceso de % GC, donde no sólo importa el tipo de grasa (diferenciando entre tejido adiposo blanco [TAB] y tejido adiposo marrón [TAM]), sino también la localización de esta (tejido adiposo subcutáneo [TASC] o tejido adiposo visceral [TAV]) (10). El IMC no hace referencia a un porcentaje determinado de TAV en el organismo, por lo que resulta un índice precario para evaluar las complicaciones de la obesidad asociadas a un elevado porcentaje de este tipo de grasa (11). Por último, aunque de manera clásica se haya establecido la existencia de riesgo cardiovascular (RCV) desde la magnitud del IMC del sujeto, cada vez cobra más protagonismo contemplar la coexistencia de diversos fenotipos de obesidad desde la perspectiva de la composición corporal y el riesgo cardiometabólico asociado.

Con respecto a su causa, tanto el sobrepeso como la obesidad son de origen multifactorial. Estos factores se desarrollarán en un epígrafe posterior.

De manera concreta, en base a las cifras mencionadas y a su impacto en la salud, la obesidad se considera un problema de salud pública y una epidemia (12). En relación con esto último, el reporte de 1998 de la OMS sobre la obesidad a nivel mundial fue el primer informe global en darle esta denominación (13). Por otra parte, otros autores han marcado el inicio de esta epidemia en 1975, coincidiendo con un incremento promedio del IMC en las poblaciones más industrializadas del hemisferio norte (1). En lo que concierne al impacto en la salud, la obesidad es un factor de riesgo importante de distintas patologías, en especial de las ECNTs, que

incrementan la morbilidad poblacional, como son la DMT2, la esteatosis hepática, la enfermedad cardiovascular (ECV), el infarto, la dislipidemia, la HTA, la osteoartritis, la apnea del sueño y los problemas respiratorios en general, así como de varios tipos de cáncer (14), Patologías todas ellas mediadas, en la mayoría de los casos, por alteraciones metabólicas. Con respecto a esto, existe bastante evidencia epidemiológica sobre la relación entre la obesidad y las enfermedades cardiometabólicas, destacando la resistencia a la insulina (RI) y la inflamación (15) (16), si bien el grado de asociación no ha sido determinado exactamente. Además, la obesidad, de manera independiente, produce una reducción de la esperanza de vida (17) (**Tabla 1**).

<b>Tabla 1. Reducción en esperanza de vida en años, debido a factores de riesgo asociados a obesidad (17)</b>	
<b>Factor de riesgo</b>	<b>Reducción de esperanza de vida en años</b>
Fumar habitualmente	4,8
Diabetes	3,9
Sedentarismo	2,4
Bajo nivel socioeconómico	2,1
Hipertensión	1,6
Obesidad	0,7

Como se ha comentado anteriormente, la obesidad se relaciona con el desarrollo de ECNTs. Este grupo de enfermedades fueron la mayor causa de muerte en España en el año 2016 (92,8%) (18), siendo la enfermedad cardíaca isquémica su principal factor, y donde la enfermedad cerebrovascular ocupa el tercer puesto de la clasificación. El 88,9% de los años de vida perdidos también correspondieron a ECNTs (18) . Además, padecer estas patologías influye de manera negativa en la salud, ya que produce tanto un descenso de la esperanza de vida (**Tabla 1**), como el descenso de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (**Figura 1**). Así mismo, de manera independiente, algunos de los factores de riesgo relacionados con la obesidad y, por lo tanto, con las ECNTs, también provocan un declive de ambas variables (**Tabla 1 y Figura 1**).

Principales factores de riesgo que contribuyen a AVADs en % en 2016, Ambos sexos

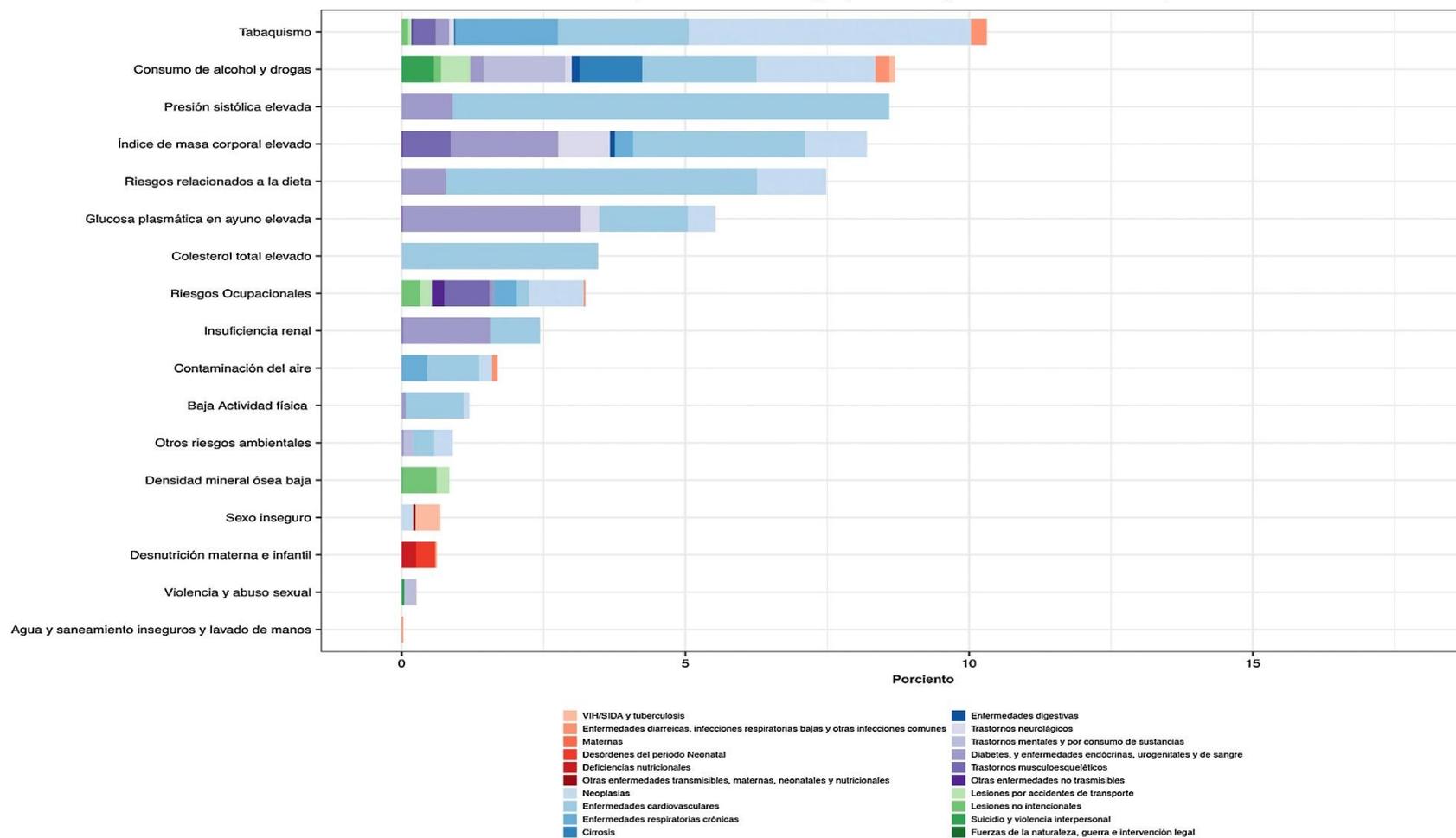


Figura 1. Principales factores de riesgo que contribuyeron a AVAD en el año 2016 para ambos sexos (18).

Entre las ECNTs más importantes asociadas a la obesidad se encuentran (19):

- **La Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólica (EHGNA).** Es la patología crónica hepática más prevalente. La acumulación de grasa intrahepática, así como la presencia de esteatohepatitis ambas en sus vertientes no alcohólicas, son formas de EHGNA, y se asocia a la obesidad, la RI, la dislipidemia y la DMT2.
- **La DMT2.** Es uno de los problemas de salud pública más relevantes y prevalentes en la sociedad. Actualmente, hay 537 millones de personas con diabetes en el mundo, mientras que se estima que para 2045 se alcanzarán los 783 millones de casos (20). Esta patología se relaciona con la aparición de neuropatía, ECV y ciertos tipos de cáncer. El depósito de TAV es un factor clave para el desarrollo de la RI, etapa previa al desarrollo de la DMT2.
- **Las ECV.** Se sitúan como la principal causa de muerte a nivel mundial. Este grupo de patologías están moduladas por distintos factores de riesgo, entre los que destacan la obesidad y los problemas metabólicos (dislipemia, RI...). En relación con la obesidad, el incremento del TAV se relaciona directamente con la incidencia de estas enfermedades, lo que sitúa este parámetro como un recurso adecuado para predecir el RCV a largo plazo (19).
- **El Cáncer.** La prevalencia e incidencia de esta enfermedad varía entre hombres y mujeres, siendo más común el cáncer de próstata en el primer grupo y el de mamá en el segundo. La evidencia muestra que un IMC elevado se relaciona con al menos 13 tipos diferentes de cánceres. Esto se debe a que la obesidad está implicada en diversos mecanismos (alteraciones en la regulación de adipocitos, del metabolismo, de la inflamación, del entorno hormonal, de la microbiota intestinal, entre otros) que influyen en el proceso que favorece el desarrollo de estas entidades.

No obstante, la evidencia ha mostrado cómo subconjuntos de individuos situados por encima de un IMC de 30 sin presentar RI ni otros factores de riesgo presentes, han presentado similar tendencia a manifestar ECV que individuos magros (1) (21). Por otro lado, hasta un 29% de los individuos magros con un IMC comprendido entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> presentan un % GC dentro del rango de la obesidad (22), especialmente en localizaciones viscerales. En línea con estos datos, una reciente revisión de 14 metaanálisis no encontró asociación entre mortalidad e incremento de IMC hasta superar la cifra de 45 kg/m<sup>2</sup>, que se corresponde con una obesidad mórbida o grave, atribuyendo como otras posibles causas a la existencia de RI o inflamación sistémica, y no a la obesidad mediada por un IMC elevado (23). Como veremos más adelante, estos hallazgos abren

la puerta a considerar diversas clasificaciones de obesidad y salud cardiometabólica con distinto impacto en la salud.

En el siguiente subapartado se abordará el fenómeno de la obesidad en poblaciones estrictamente laborales, dando a conocer además el impacto de esta condición en los costes asociados a la misma, el absentismo que la acompaña, así como el porcentaje de prevalencia tanto de sobrepeso como de obesidad en la población laboral española respecto a otro país desarrollado del hemisferio norte.

### **1.1.3. En población trabajadora.**

La población trabajadora representa el grupo poblacional más importante de todos los países. Aunque no se dispone de datos fiables sobre obesidad en población trabajadora a nivel mundial, sí que podemos comparar el porcentaje de otros países desarrollados como es el caso de EEUU (27,7%) (24) con España. Un trabajo de investigación que abarcó los datos de vigilancia de la salud para más de un millón de trabajadores en nuestro país a lo largo de varios años estimó una prevalencia de obesidad del 14,9% en este tipo de población, lo que sumado a la prevalencia de sobrepeso (38,4%) llevó a concluir que más del 50% de la población estudiada tenía un peso por encima del límite comprendido como normal (25). Este último porcentaje ascendió hasta el 57% en otro estudio similar con población laboral española que estableció además una asociación de carácter positivo entre el peso corporal elevado y las principales ECVs (HTA, dislipemia, SMET) (26). Dos trabajos de investigación adicionales con población laboral también española arrojaron distintas prevalencias de sobrepeso/obesidad: del 44% en un caso (27) y del 80% en otro (28). De manera general, los datos disponibles y acumulados para la población española a nivel ocupacional marcan una progresión alarmante en el crecimiento de sobrepeso y obesidad desde 1987 (29).

La obesidad en población laboral se ha asociado con absentismo y mayores costes sociales y sanitarios. En lo que respecta al absentismo se ha identificado una asociación entre el número de días de trabajo perdidos por invalideces de corta duración y la existencia de un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (30). Para el incremento de gastos, un trabajo de investigación asoció los mayores costes asociados a la salud de la población trabajadora cuando el IMC superaba la cifra de 30 kg/m<sup>2</sup> (31), mientras otro estudio identificó un aumento en el coste médico del 4% y farmacéutico del 7% por cada unidad de incremento en el IMC después de ajustar por edad y género en la población laboral estudiada (32). También se ha observado como los trabajadores que presentan obesidad manifiestan el doble de limitaciones laborales frente a aquellos que ostentan un peso normal (6,9% versus 3%) (33), lo que podría afectar entre otros factores a su productividad.

Una vez introducidos los principales grupos poblacionales relacionados con la obesidad y los problemas cardiometabólicos, se procede a enumerar de forma somera cuales son los principales desencadenantes del fenómeno del sobrepeso y la obesidad.

#### **1.1.4. Principales aspectos etiológicos del sobrepeso y la obesidad.**

Como se ha visto anteriormente, la obesidad es un problema de salud de carácter multifactorial, donde se pueden identificar como principales causas las siguientes:

- Falta de actividad física, incluyendo también falta de realización de ejercicio físico (34), en un contexto de vida sedentaria (35).
- Ausencia de una dieta adecuada, o correctamente equilibrada (36), con un exceso de energía y prevalencia de comida rápida (37).
- Duración total del tiempo de sueño inferior a las recomendaciones para la edad del sujeto (38).
- Consumo excesivo de alcohol (39), también de bebidas poco saludables como los refrescos (40).
- Bajo nivel de estatus socioeconómico (desempleo, pobreza...) así como bajo nivel educativo (37).
- Predisposición genética (41).
- Ambiente “obesogénico”, definido por la exposición del individuo a entornos que favorecen el desarrollo de la obesidad, y promueven de distintas formas de malos hábitos de alimentación y poca actividad física. (42)
- Historia de obesidad familiar, así como obesidad en la infancia y/o adolescencia (43).
- Alteraciones en el peso gestacional y/o factores intrauterinos (44).

Una vez enumerados los principales desencadenantes de obesidad, se analizará en el siguiente apartado la evolución histórica del concepto de MHO como fenotipo perteneciente al ámbito de la obesidad y la salud cardiometabólica.

#### **1.2. Evolución histórica del concepto de MHO.**

Como se ha expuesto anteriormente, la obesidad se relaciona con la alteración de diversos procesos cardiometabólicos que derivan en el padecimiento de diferentes patologías. No obstante, las complicaciones asociadas a la obesidad se desarrollan a lo largo del tiempo una vez instaurada la misma, por lo que podemos encontrarnos con individuos que gozan de buena salud

metabólica durante un plazo de tiempo más o menos determinado antes de presentar estas complicaciones. Este fenómeno, generalmente de carácter transitorio, se denomina Obesidad Metabólicamente Sana (MHO).

En la Segunda Conferencia Internacional de Fogarty de 1973 sobre perspectivas en obesidad, Keyes (45) reportó que la obesidad mórbida era mala, pero que existía a su vez una incorrecta interpretación del sobrepeso y la obesidad en las definiciones académicas que se traducían en unos inadecuados programas terapéuticos. En ese mismo año, Andrés et al. revisaron los mayores estudios poblacionales sobre obesidad y mortalidad, concluyendo que existían algunos malentendidos o beneficios desconocidos asociados a la obesidad, donde esta condición no siempre estaba asociada a ECV y mortalidad (46). En vista de este trabajo, otros autores incluyeron entonces el término “obesidad saludable” como subtipo, en sus clasificaciones de obesidad (47) a partir de la década de 1980.

En sus inicios, el diagnóstico de la “obesidad saludable” se establecía sobre la base de los siguientes criterios (48):

- Historia familiar de miembros con obesidad libre de desórdenes asociados con síndrome de RI.
- Nula evidencia de desórdenes asociados con SMET o RI en el individuo.
- Distribución global del exceso de grasa sin acumulación de TAV abdominal.
- Estimación normal de RI en el sujeto.

Ferrannini et al. (49) encontraron a finales del siglo pasado que en la obesidad caracterizada como no mórbida, la RI no resultaba tan prevalente como lo fue en estudios previos, a la vez que la ECV entre grupos de personas con obesidad podía diferir. Terminaron concluyendo que la sensibilidad a la restricción calórica por dieta o tipo de tratamiento farmacológico debería ser distinta y requería diferentes estrategias para su seguimiento y manejo en función del tipo de obesidad detectada.

Otros estudios que surgieron también a finales de siglo, encontraron diferentes prevalencias de sujetos compatibles con la definición actual de MHO (sin definir completamente este fenotipo), donde el elemento clave para identificar un bajo nivel de RI y, por lo tanto, de complicaciones CVs, era presentar un adecuado desempeño cardiorrespiratorio y de ejercicio físico, y para el que además el nivel de sensibilidad a la insulina era inversamente proporcional a la proporción de TAV (50) (51).

Finalmente, el primer estudio que presentó la MHO y definió completamente dicho fenotipo fue el llevado a cabo por Sims en 2001 (48), mismo autor que había utilizado por primera vez el término “obesidad saludable” y su caracterización en 1982 (47), comenzando a publicarse a partir de este momento abundante literatura sobre el fenómeno MHO, así como de otros aspectos referentes al mismo. Hablamos de: alcance, grados de salud metabólica y enfermedad, implicaciones del fenómeno MHO, asociación con estilos de vida y otras enfermedades, etc. **(Tabla 2).**

<b>Tabla 2. Resumen de las aportaciones históricas a la definición y marco conceptual de MHO.</b>		
<b>Año</b>	<b>Autores</b>	<b>Concepto clave</b>
1973	Keyes (45)	Inadecuada aplicación terapéutica sobre individuos con sobrepeso, por una incorrecta denominación científica.
1973	Andrés et al. (46)	Malentendidos o beneficios poco conocidos sobre la obesidad, no siempre asociada a ECV y mortalidad.
1982	Sims (47)	Término “obesidad saludable” y su caracterización.
1997	Ferrannini et al. (49)	Ausencia de RI en algunos obesos, diferentes estrategias en función de obesidad detectada.
1998	Bonora et al (50)	Diferentes prevalencias de obesidad saludable en distintas poblaciones
2001	Sims (48)	Primer estudio definiendo fenotipo MHO y utilizando dicha denominación.

Una vez descrita la evolución histórica del concepto MHO desde sus inicios como un tipo de “obesidad saludable”, se dará paso a los fenotipos que clasifican las diversas manifestaciones de salud metabólica y obesidad, en un intento de ponerlos en común con los procesos de salud y enfermedad del individuo.

### **1.3. Principales fenotipos de salud cardiometabólica y obesidad. Características.**

La presencia o no de alteraciones cardiometabólicas y obesidad, permite generar una clasificación que engloba cuatro fenotipos distintos. Estos presentan diferencias importantes en cuanto al impacto en la salud a corto, medio y largo plazo.

- Metabolically healthy obesity (**MHO**): sujetos con obesidad que gozan de buena salud metabólica.

- Metabolically unhealthy obesity (**MUO**): sujetos con obesidad, metabólicamente insanos.
- Metabolically unhealthy non-obesity (**MUNO**): sujetos sin obesidad, que padecen mala salud metabólica.
- Metabolically healthy non-obesity (**MHNO**): sujetos sin obesidad que gozan de buena salud metabólica.

El fenotipo de **MHO** representa un subgrupo de individuos con obesidad con escasos efectos metabólicos adversos o directamente sin los mismos, por la excesiva acumulación de grasa (52) (53). Este fenotipo presenta niveles normales de triglicéridos (TG), un bajo ratio triglicéridos/HDL-C y una presión arterial en valores normales (54) (22) (55) (56). Además, la evidencia indica que presentan una adecuada sensibilidad a la glucosa y a la insulina (57) (58), un bajo grado de inflamación (59) y una buena aptitud física (60). El fenotipo MHO es el resultado de varios mecanismos subyacentes y de la interacción entre la genética, el entorno (53), y de otros factores dependientes del comportamiento del individuo como son la alimentación, el nivel de actividad física y/o la escasa presencia de hábitos tóxicos, entre otros (61). También intervienen factores que no dependen del individuo y que varían de acuerdo con las características de la población estudiada, como son el sexo, la edad, la raza y la etnia (15) (62).

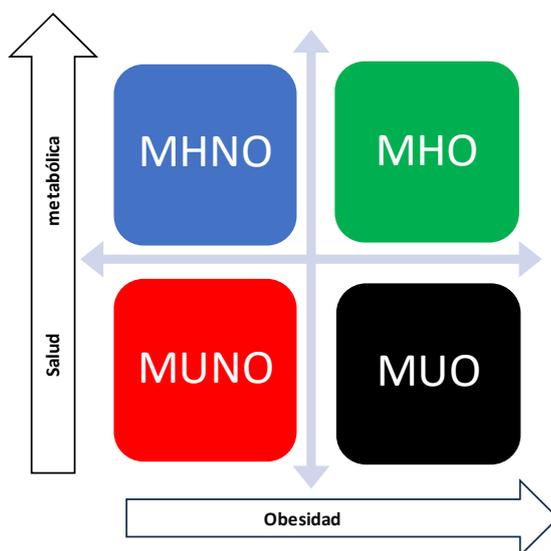
En contraparte a la existencia de sujetos con MHO, existen sujetos con obesidad que manifiestan anormalidades metabólicas, como RI, que se clasifican bajo el fenotipo de obesidad metabólicamente insana (**MUO**, siglas del inglés) (59). Este conjunto poblacional presenta a largo plazo un incremento del riesgo de mortalidad para todas las causas y de eventos CVs respecto a los sujetos MHO (63). Los factores biológicos, del entorno y genéticos son determinantes para diferenciar los fenotipos MHO y MUO (59). La distinción entre ambos es fundamental para establecer criterios diagnósticos y pronósticos adecuados, lo que podría ayudar a evitar una transición del estado metabólicamente sano al insano (16). Así mismo, permitiría abordar y monitorizar las complicaciones cardiometabólicas de la obesidad (64), centrando las intervenciones más intensivas en los sujetos de riesgo (MUO). Actualmente, las distintas guías de práctica clínica no distinguen entre sujetos con MHO y MUO en sus recomendaciones, a pesar de las ventajas que presenta un tratamiento personalizado para ambos grupos (9) (56).

Existe un tercer subconjunto de individuos caracterizados por no presentar obesidad, pero con factores de riesgo cardiometabólico similares a los individuos MUO. Este subconjunto de sujetos se agrupa bajo el fenotipo de no obesidad metabólicamente insana (**MUNO**, de sus siglas en inglés). La MUNO se caracteriza por presentar un IMC por debajo del rango de obesidad, pero

con una elevada adiposidad visceral, la presencia de hiperinsulinemia por una alta RI, dislipemia y elevadas citoquinas proinflamatorias (22). La prevalencia se sitúa entre el 7 y el 20 %, dependiendo del número de alteraciones cardiometabólicas detectadas y de los puntos de corte utilizados para diagnosticar las mismas (65) (66). Un reciente metaanálisis ha mostrado que los fenotipos metabólicamente insanos presentaban un aumento del RCV, independientemente de estar en situación de normopeso u obesidad (63). En este sentido, un estudio realizado en EE.UU. evidenció que adolescentes con MUNO presentaban SMET (67).

Por último, el cuarto fenotipo categoriza a los individuos que están libres de alteraciones metabólicas y presentan un IMC por debajo de 30 kg/m<sup>2</sup>. Este grupo, que recibe la denominación de no obesidad metabólicamente sana (**MHNO**, sigla del inglés), presenta el RCV más bajo comprado con el resto de las categorías (63) (68). Esta comparación incluye a los sujetos con MHO, ya que este grupo tiene una tasa de ECV y mortalidad superior al de la categoría MHNO (9) (60), por lo que ningún grado de obesidad se encuentra exenta de riesgos (55)

En resumen, tal y como se indicaba al principio del epígrafe, estos fenotipos permiten establecer un conjunto de cuatro categorías diagnósticas caracterizadas por la presencia o no de obesidad y/o de anomalías metabólicas. La categoría o el fenotipo de menos riesgo estaría representado por los sujetos metabólicamente sanos sin obesidad para su talla y edad (**Figura 2**).



**Figura 2. Categorías diagnósticas según grado de salud metabólica y la presencia o no de obesidad en los sujetos.**

Dentro de las categorías que incluyen sujetos de peor salud metabólica (MUO y MUNO), se encuentran los sujetos con el riesgo más severo de morbimortalidad (63). No obstante, al comparar la presencia o ausencia de obesidad dentro de la misma categoría de salud metabólica (MHO vs. MHNO y MUO vs. MUNO) se observa que la presencia de obesidad provoca un incremento del riesgo de presentar alteraciones como son la HTA, incremento en el depósito de TAV, HOMA-IR, etc. (63) Es decir, que la presencia de obesidad aumenta el número de complicaciones con respecto a los individuos con menor acúmulo de tejido adiposo.

Esta clasificación se puede emplear en población adulta e infantil. Alrededor del 31% de DMT2 en la edad adulta, el 16% de los infartos, y el 22% de HTA y enfermedades coronarias futuras, ocurrieron en niños que fueron diagnosticados de obesidad entre los 7 y 12 años (69). Esto indica que algunos de esos niños con obesidad no desarrollan este tipo de complicaciones cardiometabólicas, siendo categorizados como MHO (54). Los niños que presentaron MHO en su infancia y adolescencia, de adultos tuvieron un perfil metabólico más favorable que aquéllos que inicialmente se clasificaron como MUO. Existen sustanciales diferencias en las consecuencias metabólicas de la obesidad, y la MHO en la edad adulta comienza a establecerse en la infancia y adolescencia, donde la evidencia muestra cómo niños diagnosticados con MHO son entre 2,7-9,3 veces más tendentes a retener esta condición cuando se hacen mayores (70).

Como se ha visto en el presente apartado, existen diferencias notorias entre los 4 principales fenotipos. Estas diferencias se ven acentuadas desde la multiplicidad de definiciones que se emplean para identificar MHO. En el próximo apartado se abordará el diagnóstico de esta entidad.

#### **1.4. Diagnóstico de MHO.**

Dadas las diferencias que existen entre los fenotipos de obesidad y salud metabólica, distintos autores manifiestan la necesidad de establecer un consenso sobre la definición de MHO que contemple diferencias en función del sexo, la edad, la raza y la etnicidad (59) (60). La falta de homogeneidad en la definición se refleja en el número de definiciones utilizadas, contabilizándose hasta 30 en los distintos estudios revisados (71), así como en la heterogeneidad hallada en las prevalencias de MHO, oscilando entre el 3,3% (72) y el 70,4% (73). De manera concreta, Yoo et al. (73) analizaron la prevalencia de MHO en la misma población empleando criterios diferentes, alcanzándose diferencias de 30 puntos porcentuales entre ellas (24,2% vs. 59,7% vs. 28,5% para los criterios de Meigs et al., Wildman et al. y Karelis et al., respectivamente).

La mayor parte de las definiciones utilizan algunos de los siguientes criterios diagnósticos para discriminar individuos con MHO, siempre en presencia del diagnóstico de obesidad ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), y en ausencia de diagnóstico de ECV y DMT2 (16):

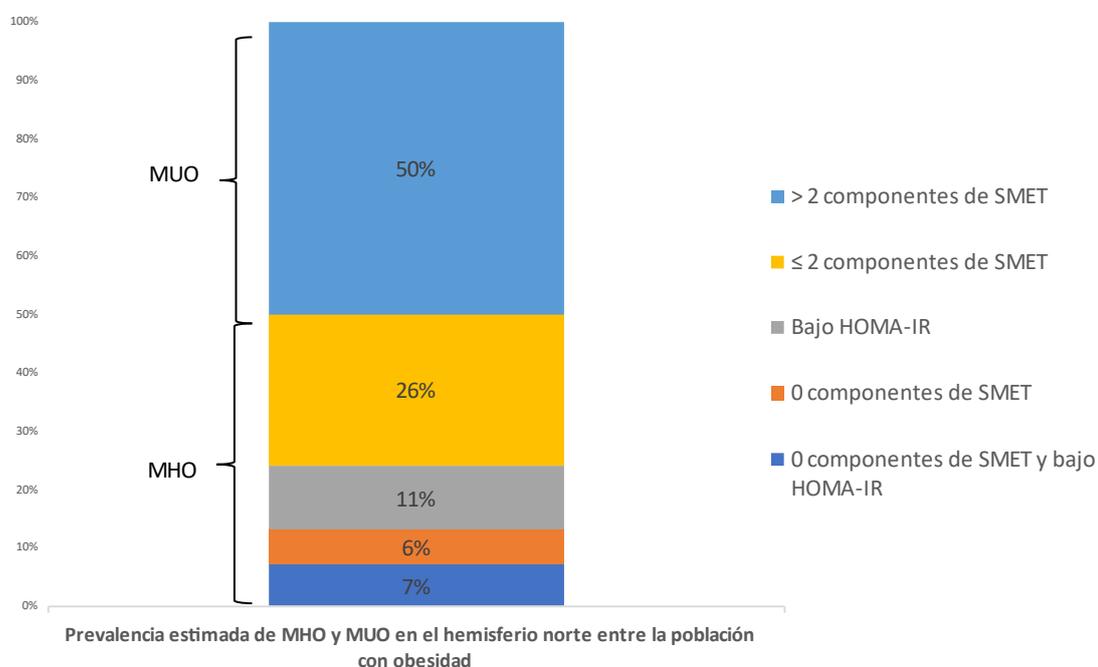
- Parámetros de RI como el HOMA-IR o el pinzamiento euglicémico-hiperinsulinémico.
- Un número máximo de marcadores alterados de entre los siguientes factores de riesgo (tensión arterial elevada, alteración en el nivel de triglicéridos, del colesterol HDL, de la glucosa basal en ayunas [GBA], etc.) o menos de tres criterios positivos de entre los que discriminan el SMET.
- La combinación de varios de los criterios anteriores.

La mayoría de las definiciones que implican criterios de RI obtienen prevalencias más bajas de individuos MHO que aquellas que emplean criterios exclusivamente metabólicos (73), si bien depende del valor de corte utilizado en el parámetro empleado. El índice HOMA-IR fue propuesto por Matthews et al. en 1988 (74) y validado por Bonora et al. (50) como un índice indirecto de RI. Se trata de una técnica sencilla, económica y poco cruenta, que relaciona matemáticamente la insulina y la glucemia. Es importante indicar que el índice HOMA-IR varía fisiológicamente a lo largo de la vida, mostrando un nivel más bajo en los estadios prepuberales (52), un incremento durante la pubertad y un descenso en la pospubertad (75).

En este contexto, existe unanimidad en que, para obtener un cribado más estricto de sujetos con MHO, se deben emplear definiciones relacionadas con la RI junto otros criterios cardiometabólicos (54) (71). Además, la evidencia sostiene que se conseguirían resultados más precisos u estrictos si se incluyeran otros parámetros como los relacionados con disfunción vascular, los niveles de citoquinas inflamatorias o el hígado graso medido por ultrasonidos (52). Con respecto a esto último, se ha observado que existe una prevalencia más baja de EHGNA en pacientes MHO, prevalencia que parece ser más baja que en los MUO (16). Finalmente, se han propuesto otros marcadores como el nivel de proteína C reactiva y la presencia de leucocitosis, ambos asociados a la inflamación sistémica.

Las definiciones más rigurosas, y menos investigadas, en la identificación de sujetos MHO son las que se basan en la ausencia total de factores de riesgo metabólico o de SMET para cribar este fenotipo (57) (76). Por el contrario, otros criterios diagnósticos aceptan como sujetos con MHO a individuos con uno o varios marcadores de riesgo cardiometabólicos alterados siempre y cuando no sobrepasen el número máximo de factores de riesgo permitidos en su definición de MHO (77) (78).

Anteriormente, se evidenció que emplear diferentes definiciones complica la comparación de las prevalencias de las distintas poblaciones. Esto no sólo se debe a la diferencia de criterios utilizados, sino también a la variación en los valores de corte de cada parámetro, y en el número de parámetros utilizados (**Figura 3**).



**Figura 3. Prevalencia estimada de MHO y MUO en la población obesa del hemisferio norte según índice HOMA-IR y número de componentes de SMET presentes (79).**

Otro punto de interés pasa por el punto de corte del IMC que define el diagnóstico de obesidad. En población asiática, los estudios que emplean este índice clasifican en la categoría de obesidad a quién supera los 25 kg/m<sup>2</sup> (73) (80) o los 28 kg/m<sup>2</sup> (81). En occidente, siguiendo lo sugerido por la OMS, ambos valores se encuentran en el rango de sobrepeso (8).

En la **Tabla 3**, se presentan las principales definiciones de MHO empleadas por las investigaciones más recientes. Cabe destacar que estos fenotipos y sus definiciones solo hacen referencia a la presencia o no de obesidad y la alteración o no de la salud metabólica, pero dejan de lado la evaluación de otros problemas asociados a la obesidad como los ortopédicos, las complicaciones pulmonares (asma, apnea del sueño), desórdenes reproductivos, depresión, dolor de espalda, enfermedades dermatológicas, deterioro cognitivo, estigma social y una reducida calidad de vida (82). Esto deriva en que haya controversia en lo relativo a incluir en el mismo capítulo a obesidad y salud, porque el exceso de peso tiene diversas consecuencias. No obstante, a pesar de esta controversia en torno a la MHO, el uso de una definición estandarizada ayudaría a evaluar la

contribución de los distintos tipos de grasa al desarrollo anormalidades metabólicas y de ECV (83).

Tabla 3. Definiciones más comunes para definir MHO							
	Aguilar-Salinas et al. (84)	Karelis et al. (85)	Meigs et al. (86) <sup>1</sup>	Meigs et al. (86) <sup>2</sup>	Wildman et al. (66)	IDF (87)	NCEP-ATP III (88)
<b>Presión sanguínea (mm HG)<sup>4</sup></b>	TAS<140 y TAD<90	-	TAS ≥130 y TAD ≥85	-	TAS ≥130 y TAD ≥85	TAS < 130 y TAD < 85	TAS < 130 y/o TAD < 85
<b>TG (mg/dl)<sup>4</sup></b>	≤150	≤150	≥150 <sup>a</sup>	-	≥150	<150	<150
<b>HDL (mg/dl)<sup>4</sup></b>	≥40	≥50	<40 (H), <50 (M)	-	<40(H), <50(M)	≥40 (H), ≥50 (M)	≥40 (H), ≥50 (M)
<b>LDL (mg/dl)<sup>4</sup></b>	-	≤100	-	-	-	-	-
<b>CT (mg/dl)<sup>4</sup></b>	-	≤200	-	-	-	-	-
<b>GBA (mg/dl)<sup>4</sup></b>	<126	-	≥100	-	≥100	<100	<100
<b>HOMA-IR<sup>4</sup></b>	-	≤1.95	-	< percentil 75 <sup>3</sup>	>percentil 90 <sup>3</sup>	-	-
<b>Otros</b>	-	-	CC ≥102 cm (H) CC ≥ 88 cm (M)	-	PCR > percentil 90	CC<94 (H) o IMC <30 kg/m <sup>2</sup> CC<80 (M) o IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	CC<102cm(H) CC<88cm (M)
<b>Criterios MHO</b>	Todos los criterios anteriores en presencia de obesidad	≥4 criterios de los anteriores en presencia de obesidad	< 3 de los anteriores en presencia de obesidad	Todos los criterios anteriores en presencia de obesidad	< 2 de los anteriores en presencia de obesidad	≥3 de los anteriores en presencia de obesidad	≥3 de los anteriores en presencia de obesidad

*Adaptada de Seo et al. (83).*  
*IDF: International Federation of Diabetes; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; H: Hombres; M: Mujeres; CC: Circunferencia de cintura; PCR: Proteína C reactiva; TG: Triglicéridos; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; CT: Colesterol total; GBA: Glucemia basal en ayunas; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance.*  
<sup>1</sup>Usando variables para síndrome metabólico. <sup>2</sup>Usando modelo de homeostasis exclusivamente. <sup>3</sup>Entre sujetos no diabéticos. <sup>4</sup>En ausencia de tratamiento farmacológico para corregir valores anormales o enfermedad diagnosticada como consecuencia de la alteración de estos.

Con respecto a la población infantil y adolescente, al igual que ocurre en población adulta, no existe un consenso sobre la definición y criterios diagnósticos de MHO. Sin embargo, siguiendo la línea de lo expresado anteriormente, las definiciones que combinan los criterios de SMET y RI son las más estrictas a la hora de identificar sujetos MHO (54) (89). De manera general, los niños con MHO muestran niveles significativamente menores de insulina en ayunas y, por lo tanto, un menor HOMA-IR que los sujetos MUO (54) (52). Esto conduce a que, al igual que en adultos, las

definiciones tradicionales de MHO que no emplean niveles de insulina, infraestiman el número de niños y adolescentes con daño metabólico (90).

Lo expuesto anteriormente evidencia la necesidad de elaborar una definición más rigurosa y universal de MHO que permita determinar la prevalencia de manera más precisa, sus consecuencias a largo plazo y que lleve a elucidar los mecanismos que protegen de los efectos perniciosos de la obesidad a algunos grupos poblacionales.

Una vez revisadas las características que rodean al diagnóstico de la MHO, así como las dificultades presentadas por la multiplicidad de definiciones utilizadas, se procederá a desarrollar su distribución e incidencia sobre la población en el siguiente apartado.

### **1.5. Epidemiología de MHO.**

La prevalencia estimada de MHO entre los niños con obesidad oscila entre el 3% y 87%, en función del criterio aplicado (53) (57) (90) (89). En el caso de la población española se identificó un 37,6% de individuos con MHO entre niños y adolescentes usando criterios exclusivamente cardiometabólicos (91). Esta elevada heterogeneidad entre las prevalencias tiene su origen, además de en la mencionada falta de consenso internacional sobre la definición de MHO, en la variedad de cartas de crecimiento, tablas e índices utilizados para diagnosticar obesidad en la infancia y la adolescencia (71).

En adultos, aunque la carencia de criterios estandarizados provoca que la prevalencia de MHO varíe, la proporción de MHO es elevada (76). De manera universal, se ha establecido que en población adulta la proporción de este fenotipo oscila entre un 6% y un 75%, reduciéndose al intervalo a entre un 10% a 50% considerando solo estudios de elevada calidad metodológica (71). En Europa, el porcentaje de hombres con MHO oscila entre el 13,5% de Alemania y el 19% de Italia. En el caso de las mujeres, la tasa de prevalencia se encuentra entre el 21,1% en Italia y el 28,4% de Reino Unido (59). Este fenómeno se presenta de manera más prevalente en personas jóvenes (64) (73) y en mujeres (16) .

En lo que respecta a la diferencia entre sexos, de manera general, las mujeres presentan menor cantidad de TAV y mayor cantidad de TASC que los hombres y, como se explicó anteriormente, el TAV se encuentra involucrado en la aparición de complicaciones cardiometabólicas (92). Respecto a la edad, los estudios muestran cambios en la distribución de la grasa corporal con el envejecimiento, aumentando la TAV con el paso de los años (92). No obstante, no hay

consistencia en los resultados, pues un estudio en población de EE.UU. obtuvo que la prevalencia fue del 24% en adolescentes, 68% para el grupo de 19-44 años y del 54% para el de 45-85 años (93), aunque puede deberse al efecto de otras variables implicadas en la MHO.

Por otra parte, la relación entre la raza y la etnicidad con el estado metabólico ha sido poco estudiada. Algunos autores defienden que la etnia no supone un predictor independiente de MHO (93) (54), mientras otros afirman lo contrario (94) (71). Se ha observado que la prevalencia de MHO en poblaciones asiáticas es más elevada que en las caucásicas o en las de origen multiétnico (71). Este hallazgo es paradójico, pues los asiáticos y los indoasiáticos tienen una mayor predisposición a la acumulación de TAV y a sufrir DMT2 que otras razas (92). Un estudio que involucró a población asiática identificó que el 16,7% de la población general presentaba MHO, alcanzando el 55,2% en sujetos con obesidad (80). Otro estudio en una población de las mismas características obtuvo prevalencias que fueron del 24,2% para el criterio HOMA-IR hasta el 70,4% para los criterios NCEP-ATP III (73). Un metaanálisis encontró la mayor prevalencia de MHO en África y Sudamérica, seguido del Sureste Asiático, Norteamérica y Australia y la más baja en Europa y Oriente Medio (62).

En población española, un estudio identificó un 16,1% de prevalencia de MHO, evolucionando el 57% a MUO en los siguientes diez años (95). Otro estudio obtuvo una proporción de un 16,9% de sujetos con MHO según el HOMA-IR y un 3% combinando HOMA-IR y factores de riesgo para SMET (96). Un tercer trabajo de investigación, llevado a cabo sobre población laboral española, halló una prevalencia del 8,6% de MHO en el total de la muestra y un 55,1% entre quienes tenían obesidad (97), bajo criterios NCEP-ATP III modificados.

El Tercer examen Nacional de Salud y Nutrición en EE.UU. (NHANES III), que ha servido de base para varios estudios prospectivos sobre MHO, observó que la prevalencia de este fenotipo variaba entre el 47%, según los criterios NCEP ATP III; el 32%, según el HOMA-IR; y el 10% con el criterio de ausencia total de componentes del SMET (76). Esto evidencia la importancia de alcanzar un consenso en los criterios, pues la prevalencia oscila de forma muy importante en función de cuáles se empleen. Lo que parece claro, como se explicitó anteriormente, que los criterios más estrictos son los que combinan RI y factores de riesgo cardiometabólicos. Algunos autores han puesto de manifiesto que incluir la RI al conteo de factores de riesgo típicos del SMET puede reducir la prevalencia de MHO diez veces (50% sin RI vs. 5% con RI) (79).

La prevalencia de MHO también se ha estudiado desde factores aislados como el IMC. La prevalencia de salud metabólica a través de este indicador ha mostrado que el 82% de los sujetos con normopeso (IMC 18-25 kg/m<sup>2</sup>) son metabólicamente sanos, reduciéndose al 62% en

individuos con sobrepeso (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>) y al 42% en sujetos con obesidad (IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) (98).

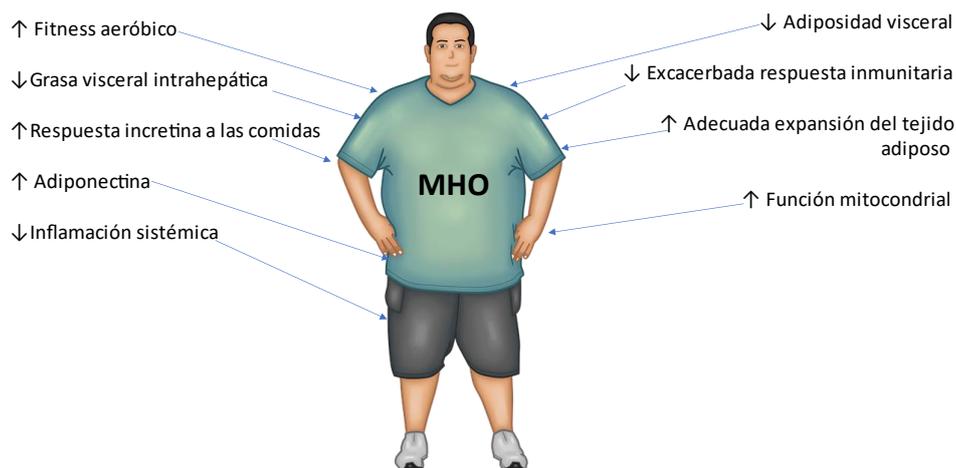
Es importante reseñar que los resultados de algunos trabajos son menos robustos por aspectos relacionados con la calidad metodológica. Un metaanálisis encontró que sólo el 27% de los estudios monitorizados reportaron la tasa de respuesta de las poblaciones estudiadas (del 41% al 90% según el trabajo de investigación). Bajo esta premisa, estudios con una baja participación podrían sobreestimar la prevalencia de MHO para algunos grupos sociales, ya que los individuos de nivel socioeconómico elevado tienden a una mayor participación en estudios epidemiológicos (99).

Una vez analizada la distribución de los sujetos MHO en los principales estudios epidemiológicos revisados, procede buscar las causas del fenómeno MHO, así como del resto de sus fenotipos asociados, descubriendo que existen multitud de agentes implicados.

#### **1.6 Etiología del fenotipo MHO, así como del resto de fenotipos asociados.**

Los individuos con MHO tienen niveles más bajos de proteína C reactiva, RI, factor tumoral necrosante alfa, interleukina 6, que los sujetos con MUO. Con respecto a la insulina, que el fenotipo MHO muestre una mayor sensibilidad a ella respecto al MUO, ha propiciado que algunos autores denominen a las personas que lo presentan como “personas con obesidad sensibles a la insulina” (83). Por su parte, la inflamación sistémica y en los adipocitos es menor con respecto a los fenotipos MUO y MUNO, aunque mayor que en los MHNO (16).

A continuación, se exponen los principales determinantes para MHO en particular. Es importante indicar que la MHO es una categoría compleja que no responde a una única causa, su explicación pasa por un modelo multicausal (**Figura 4**).



**Figura 4. Aspectos determinantes de MHO según los distintos factores estudiados.**

### **1.6.1 La inflamación local y sistémica**

La alteración del tejido adiposo es un factor importante que ayuda a explicar la relación entre la obesidad y la inflamación sistémica crónica de bajo grado (15). La obesidad se encuentra típicamente asociada a inflamación de bajo grado no infecciosa, causante también del incremento en la RI y que aparece como consecuencia de una alteración en el funcionamiento de las células inmunes del tejido adiposo (100). Abundante evidencia ha mostrado cómo el sistema inflamatorio y el sistema inmunitario se encuentran enlazados, actuando el tejido adiposo como receptor de células inmunitarias como macrófagos y células CD4. Este tipo de células del sistema inmune se encuentran en mayor medida en el tejido adiposo en general y en el TAV en particular de individuos MUO, predisponiendo a RI e inflamación en dichas localizaciones fomentando complicaciones asociadas a la obesidad (19) (101). El exceso de tejido adiposo puede secretar también marcadores inflamatorios como la PCR, interleukina-6, MCP-1, y factor 1 alfa tumoral de necrosis, siendo causantes todos ellos de inflamación crónica sistémica y disfunción endotelial (102).

No obstante, los individuos MHO y MUO presentan la expresión de similares marcadores inflamatorios, lo que cuestiona la importancia de la producción y secreción por parte del tejido adiposo de citoquinas inflamatoria en procesos de RI observados en ambos fenotipos (79). En cualquier caso, los individuos con MHO tienen un nivel de inflamación local y sistémica más bajo que los fenotipos metabólicamente insanos (59) (16).

Como se ha visto, la inflamación de bajo grado es un factor clave en la presentación de anomalías metabólicas, pero no menos importante es el papel que juega el tejido adiposo

tanto en su tipología, como en su cantidad, y en su distribución. En el siguiente apartado todos estos factores serán estudiados.

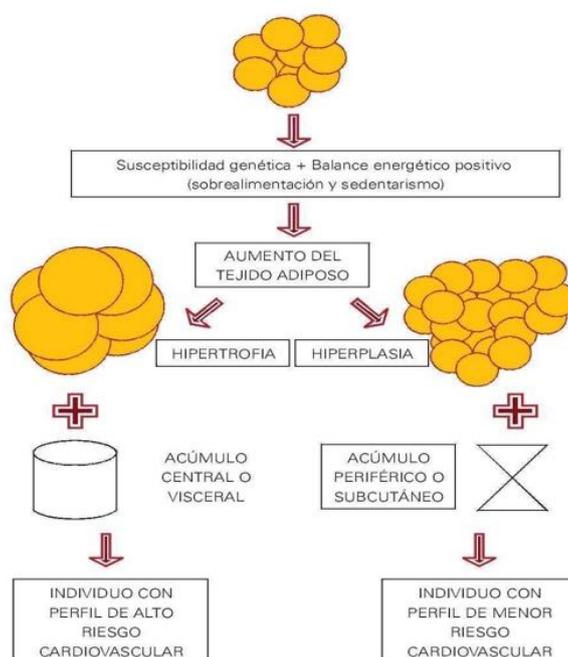
### **1.6.2. Tejido adiposo**

Respecto a la composición corporal, no se han observado diferencias en el %GC cuando las categorías fenotípicas de salud metabólica y obesidad son emparejadas en función de sexo e IMC (103). Por el contrario, existen diferencias entre la distribución corporal del tejido adiposo y contenido de grasa intrahepática entre categorías MHO y MUO, que afectarían a la capacidad expansiva del tejido adiposo, ocasionadas por las diferentes capacidades de este tipo de tejido en acumular el exceso de energía (79). Por ejemplo, la localización de la grasa corporal también puede contribuir a la RI cuando la grasa tiende a alojarse mayoritariamente en el tronco superior, afectando entre otros a órganos como el hígado que no están tradicionalmente asociados a ser depósitos de grasa (104).

Como hemos visto anteriormente, existen dos tipos de tejido adiposo en el organismo, el TAB y el TAM. La función primordial del primero es el almacenamiento de energía y su exceso es un factor de riesgo para enfermedades metabólicas. Por su parte, el segundo interviene en procesos de homeóstasis, mantenimiento de la salud metabólica y prevención de enfermedades cardiometabólicas. Ambos se encuentran presentes en distintas localizaciones y regiones corporales (principalmente visceral y subcutánea), lo que determina el riesgo de presentar alteraciones metabólicas. Por otro lado, la presencia de TASC dentro de unos límites fisiológicos protege frente a complicaciones metabólicas, mientras que la proliferación de TAV fomenta este tipo de complicaciones (19).

La expansión del tejido adiposo se produce de dos formas distintas, por hiperplasia y por hipertrofia. El TASC puede crecer a través de ambos mecanismos, mientras que el TAV sólo lo hace por hipertrofia. En el caso del TASC, que suceda de una u otra forma dependerá de varios factores, entre ellos de la genética del sujeto, de factores asociados al estilo de vida como la dieta y la actividad física, o de la microbiota intestinal, entre otros. Por otro lado, el aumento del tejido adiposo por hipertrofia, más allá de los límites fisiológicos, provoca una alteración funcional de los adipocitos que deriva en la secreción de sustancias como la adiponectina, relacionadas con la inflamación de bajo grado y, por lo tanto, como veremos más adelante, con el aumento del riesgo de presentar enfermedades cardiometabólicas (105) (22). En el contexto de los fenotipos que se están describiendo, se ha observado que los sujetos con MHO presentan adipocitos de menor tamaño y diámetro (menos hipertrofiados) que aquellas personas que presenta MUO, hecho que

conlleva que los primeros tengan una mejor sensibilidad a la insulina y bajos niveles de marcadores inflamatorios (106) (Figura 5).



**Figura 5. Expansión del tejido adiposo en el proceso de obesidad (107).**

En relación con la distribución, el fenotipo MHO tiende a presentar una menor cantidad de TAV que el MUO (16). La pérdida de la funcionalidad del TASC que se da en individuos MUO también puede producirse en personas sin obesidad con complicaciones y factores de riesgo metabólicos, lo que explicaría la existencia del grupo MUNO (108).

En resumen, se puede afirmar el exceso en tejido adiposo no es suficiente para producir anomalías metabólicas, por lo que es necesario tener en consideración su distribución en la producción de fenómenos metabólicos anormales y, por tanto, en la distinción entre los fenotipos de MHO y MUO.

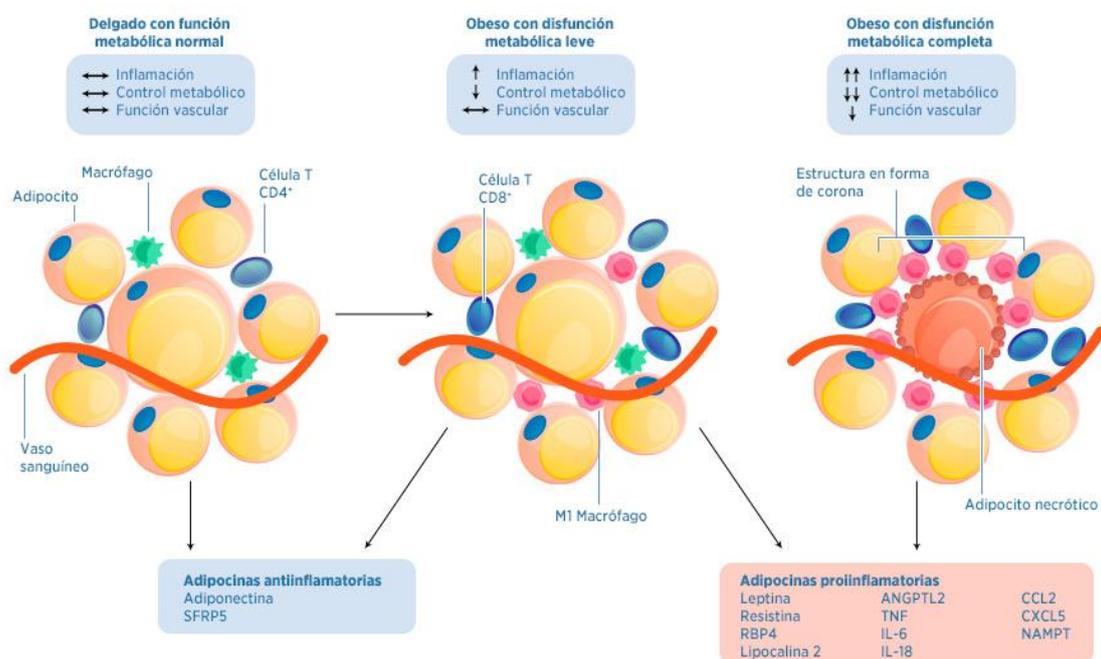
Así pues, no sólo del tipo y localización del tejido adiposo depende la manifestación de las complicaciones y fenotipos asociados a la obesidad. Como se verá a continuación, de la producción de sustancias secretadas por este tipo de tejido, como es el caso de la adiponectina, dependerá la aparición de estas complicaciones.

### 1.6.3. Producción de adiponectina.

El tejido adiposo segrega distintas hormonas y sustancias con influencia sistémica, siendo una de ellas la adiponectina (Figura 6). Ésta está implicada en la regulación de la sensibilidad a la insulina,

en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, en el apetito/saciedad, en la inmunidad celular y en la función endotelial (15).

De manera general, su concentración es inversamente proporcional al % GC. En el caso de los sujetos con MHO, la adiponectina se encuentra en niveles similares a los de individuos con MHNO, por lo que se les atribuye un papel importante en la prevención de complicaciones metabólicas (84). Por el contrario, en sujetos MUO se presenta en bajas concentraciones, generando una disminución de la sensibilidad a la insulina e inflamación sistémica de bajo grado (109).



**Figura 6. Producción de adiponectina por el tejido adiposo en función del estado de obesidad y de salud metabólica en general (110).**

Pero no sólo los tejidos y las sustancias segregadas por nuestro propio organismo son responsables del fenómeno de la obesidad. Como se verá en el próximo subapartado, el papel de la microbiota intestinal ha cobrado auge en los últimos años como un agente con capacidad de influir en los procesos metabólicos de nuestro organismo.

#### 1.6.4. Microbiota intestinal.

En el intestino humano existe una gran cantidad de microorganismos. El estudio de su relación con la salud y enfermedad ha ganado mucho protagonismo en la comunidad científica (111). La

alteración de la microbiota, conocida como disbiosis, se ha asociado con la obesidad, RI y DMT2 (112). Uno de los fenómenos que explicaría lo anterior es que, la microbiota intestinal y los metabolitos derivados de sus procesos metabólicos, desempeñan un papel crucial como reguladores del almacenamiento de energía en el organismo. Así mismo, se ha evidenciado que existe una asociación inversa entre el TAV y la presencia de bacterias catalogadas como beneficiosas (19).

Hasta este momento, se ha visto como diferentes elementos del propio organismo o de la microbiota influyen en el fenómeno de la obesidad. En las próximas líneas se descubrirá qué papel juega la genética respecto a estos componentes, y a la salud metabólica en general.

#### **1.6.5. El papel de la genética**

Los genes juegan un rol muy importante en la distribución de la grasa corporal, la sensibilidad a la insulina y otros marcadores de salud metabólica. Estudios genómicos han identificado algunos polimorfismos que explicarían un incremento de la adiposidad sin aumento del riesgo cardiometabólico (MHO) (104), así como otros que ayudarían a entender una mayor RI a pesar de no existir un exceso de tejido adiposo (MUNO) (113). En este último caso, las localizaciones genómicas implicadas en la RI limitarían la expansibilidad del TASC, lo que favorecería la hipertrofia del tejido adiposo y la acumulación ectópica. Este mecanismo lipotóxico, produciría dislipemia y una mayor RI sistémica (61). Variaciones genéticas de hasta 300 polimorfismos en nucleótidos y alteraciones epigenéticas, que incluyen la metilación del ADN, de las histonas y del ARN mensajero, así como concentraciones circulantes de microARNs que inducen RI en los tejidos, participan en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones asociadas (114). Además, la distribución grasa y el número de adipocitos son aspectos heredables donde los genes explicarían del 25% al 70% de la variabilidad observada (115).

Los condicionantes genéticos no son exclusivos de la edad adulta ya que, para la etapa de la infancia y la adolescencia, se han identificado polimorfismos que son predictores independientes de MHO según la exposición a los estilos de vida saludables. Esto explicaría porqué en dos sujetos con un mismo nivel de ejercicio y actividad física, la respuesta metabólica entre ellos es diferente (53).

#### **1.6.6. Factores de estilos de vida asociados a la salud cardiometabólica y obesidad.**

La carga genética juega un papel importante en el establecimiento en la obesidad y la salud cardiometabólica, tal y como se ha mencionado anteriormente. Sin embargo, estas condiciones no dependen exclusivamente del genoma de un individuo. La expresión de los genes está

mediada por la interacción entre estos y el entorno (estilos de vida, medioambiente, etc.) (16), que serán revisados en los próximos subapartados.

#### **1.6.6.1. Dieta.**

La alimentación es fundamental en el desarrollo de la obesidad, la RI, el SMET y la DMT2 (116). Un balance energético positivo mantenido en el tiempo, unido a un estilo de vida sedentario, resulta en la acumulación de tejido adiposo y el padecimiento de obesidad (117). Este enfoque, aunque válido para entender el fenómeno de expansión del tejido adiposo, es muy reduccionista ya que, como se mencionará en otros epígrafes, factores como el estrés y el descanso, influyen en el metabolismo energético (118).

En relación con el balance energético, no se han observado diferencias en la energía diaria ni en la distribución de macronutrientes entre individuos con MHO y con MUO (21). No obstante, centrar la problemática sólo en la energía y la fuente de ésta es simplificar este fenómeno, ya que el tipo de alimento consumido también influye en él. Algunos estudios han asociado un mayor consumo de frutas, cereales integrales y legumbres y una menor ingesta de bebidas azucaradas con el fenotipo de MHO (21) (119).

Así mismo, se ha observado que las dietas con mayor impacto positivo sobre los FRCVs son aquellas ricas en frutas, verduras, hortalizas y legumbres, como la dieta DASH (...) (120). Otro ejemplo sería la dieta mediterránea (**Figura 7**) que, además de ser rica en alimentos de origen vegetal, se basa en el consumo de aceite de oliva como principal fuente de grasa, moderado consumo de pescado y lácteos, y baja cantidad de carnes rojas procesadas, embutidos y refrescos azucarados (121). Este abordaje dietético, independientemente de la ingesta calórica, se asocia a mejoras metabólicas. La evidencia muestra que seguir una dieta mediterránea, aunque no exista sobre la misma un control calórico, reduce el riesgo de ECV en un 30% comparándola con una dieta tipo baja en grasas (122) (123). Asimismo, el estudio retractado PREDIMED evidenció un menor riesgo de ECV sin modificaciones del peso corporal total (122). No obstante, se deben tomar con cautela estos hallazgos pues la mayor parte de ellos han sido recogidos con cuestionarios autoadministrados (79).

Además de la dieta, otro importante factor de estilo de vida como es el ejercicio físico y la actividad física en general, actúan como moduladores de la salud metabólica y como prevencionistas de la obesidad.

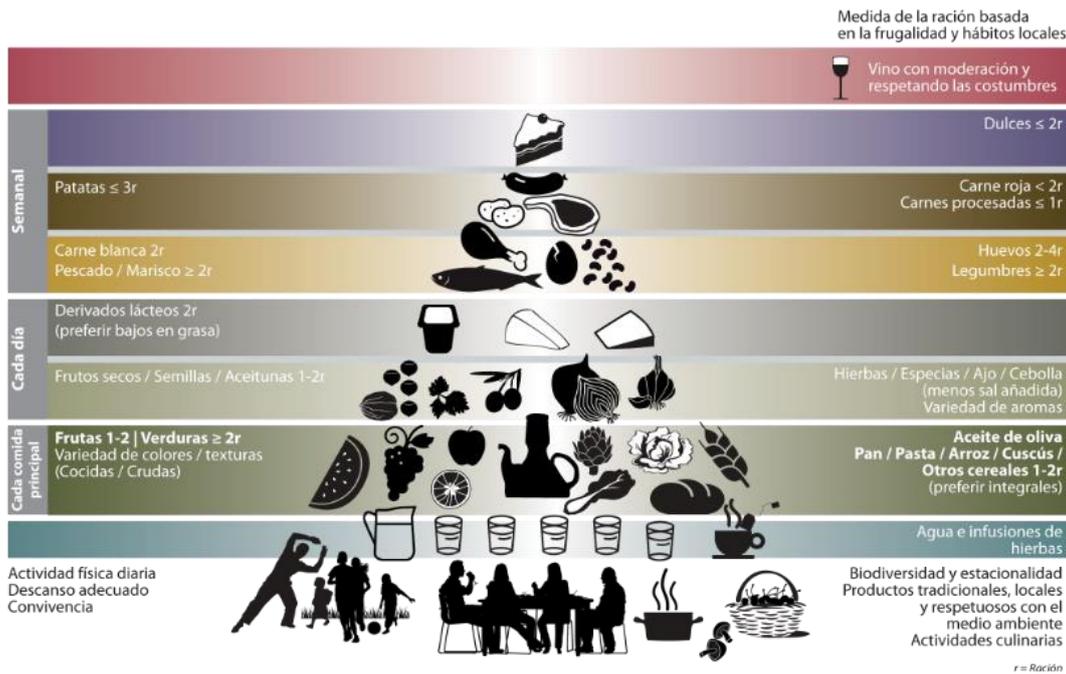


Figura 7. Pirámide de la dieta mediterránea (124).

#### 1.6.6.2. Actividad y ejercicio físico

Siguiendo con los estilos de vida, el nivel de actividad y ejercicio físico es determinante. El incremento de la realización de ambos y el incremento del nivel de fitness cardiorrespiratorio mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen las anormalidades metabólicas (125). Estos beneficios (mejor función endotelial, mejor perfil lipídico y proteínico, presión sanguínea adecuada, incremento en marcadores antiinflamatorios y disminución de los proinflamatorios), se producen haya o no pérdida de peso (126).

Con respecto a la composición corporal, el ejercicio físico es menos eficaz que la restricción calórica en la reducción global de peso, pero lo es más en la disminución de la grasa visceral (127). Una revisión sistemática reciente indicó que el riesgo de mortalidad para todas las causas fue más bajo en individuos con un elevado IMC y buen nivel de fitness aeróbico, en comparación con individuos con un IMC normal y un nivel pobre de fitness aeróbico (128).

En población adulta, la evidencia muestra que los individuos con MHO hacen más actividades de intensidad moderada o vigorosa e invierten menos tiempo en sedentarias comparado con quien presenta MUO (129), aunque otros estudios apuntan que las diferencias entre ambos fenotipos no son significativas (21).

Por otra parte, en la infancia y la adolescencia, el nivel de actividad física y ejercicio se han mostrado como un mejor predictor de MHO que la dieta y las medidas antropométricas.

Comenzar un deporte u otro ejercicio de intensidad moderada a alta presenta un impacto significativo en la salud cardiaca y metabólica de los niños con obesidad (89). Muchas guías de práctica clínica no contienen recomendaciones para este grupo poblacional, cuando la actividad física en la infancia y adolescencia se encuentra asociada con numerosos beneficios, como el incremento de la densidad ósea, la reducción de los FRCVs y la pérdida de peso y el mantenimiento de éste a largo plazo (130).

Una vez estudiados dos grandes agentes de la salud metabólica y la obesidad como son la dieta y la actividad física, no se debe olvidar que existen más elementos emparejados con los estilos de vida y que merecen ser mencionados. Entre otros, se pueden encontrar: sueño y descanso, estrés, alcohol y tabaco.

### **1.6.6.3. Otros factores asociados al estilo de vida.**

Anteriormente, se ha comentado que el fenómeno de acúmulo de tejido adiposo es complejo y no se debe a una única causa. En este sentido, dormir un número reducido de horas y un sueño de baja calidad se asocia de forma significativa con la obesidad. En el caso de los fenotipos de salud metabólica y obesidad, no parece que haya diferencias significativas entre MHO y MUO en descansos inferiores a 7 horas (131). No obstante, el hecho de que la práctica totalidad de los estudios llevados a cabo hayan sido sobre cuestionarios autoadministrados, dificulta el análisis de esta hipótesis (79).

Por otra parte, se ha observado que sujetos con MHO tiene menos predisposición a consumir grandes cantidades de alcohol y, por norma general, eran no fumadores (21) (97).

Nada desdeñable es el papel que juega el estrés en la obesidad, donde se pueden encontrar estudios que asocian el estrés con el IMC (132) así como con la ganancia de peso (133). El estrés actúa en el individuo a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran: los cognitivos, fisiológicos, bioquímicos, y del comportamiento (134). Entre los comportamentales interaccionan elementos vistos anteriormente, como son la actividad física, la alimentación o el sueño. También el propio fenómeno de la obesidad puede actuar como un agente estresor para el individuo potenciando el cuadro de estrés que ya se encuentre presente (135).

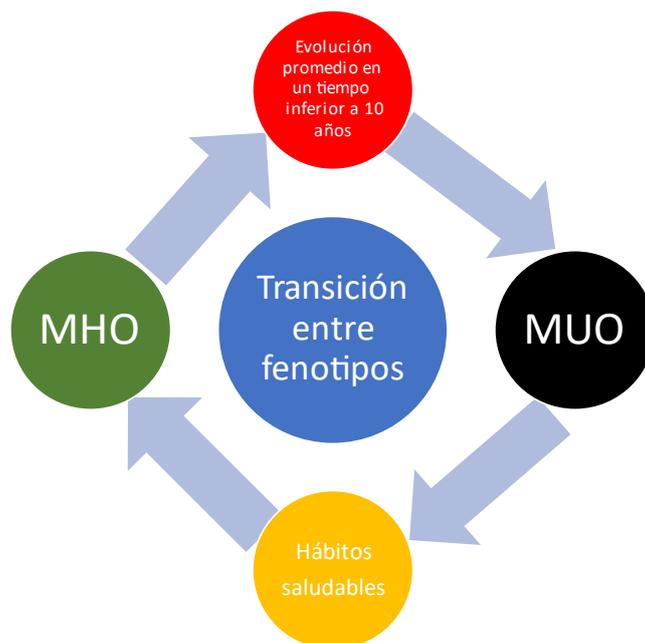
Hasta el momento se ha contemplado el fenómeno MHO como si se tratara de una fotografía estática, cuando es un modelo dinámico que se alterna dinámicamente con el fenómeno MUO en función de varios elementos. En el próximo apartado se abordará con detalle cómo se lleva a cabo esta transición, si es posible prevenirla e incluso revertirla.

### 1.7. Transición del fenotipo MHO a MUO.

Una investigación reflejó que de todos los niños inicialmente cribados como MHO, el 13% de los mismos mantuvieron esta condición en la edad adulta, el 34,8% evolucionó a MUO y el 52,2% a normopeso (70). Otros autores afirman que cerca de un 50% de individuos MHO transicionan a MUO con el paso de los años (16) (76). Estudios prospectivos marcan una transición desde MHO a MUO en un promedio aproximado de 10 años, momento en el que aparecen la mayoría de las complicaciones cardiometabólicas (63) (16) (136). No obstante, en algunos contextos, se ha observado que la cifra puede ascender a un 32% sólo después de un año (75). Este hecho muestra que la MHO no es una condición benigna, pues evoluciona a estados que incrementan el riesgo de complicaciones y ECVs en todas las edades (137) (57) (9) (59) (60).

La MHO se sitúa como un estado intermedio y transitorio de bajo riesgo cardiometabólico (56) (59) (64), influenciado por la edad, la conducta y factores medioambientales (16). Aunque los sujetos con MHO presentan un perfil metabólico no patológico, varios estudios han demostrado que, con el paso de los años, progresa producto de la alteración de los procesos metabólicos (76) (79). Esto se encuentra mediado por un incremento de la RI que se explica por un cambio en la forma en cómo se acumula y distribuye la adiposidad corporal, incrementándose la cantidad de grasa visceral ectópica (83).

Prevenir la transición de MHO a MUO no es imposible, pero requiere de abordajes que preserven la salud metabólica en el individuo, como son un estilo de vida sano (dieta, ejercicio, cesación del hábito tabáquico...) mayor respuesta de la incretina a las comidas, disminución de la grasa abdominal con menor acumulación visceral y ectópica de grasa, bajos niveles de inflamación y una mejora de la sensibilidad a la insulina (60) (61) (62) **(Figura 8)**.



**Figura 8. Ciclo de transición entre estados de Obesidad Metabólicamente Sana (MHO) y Obesidad Metabólicamente Insana (MUO).**

La importancia de lo indicado radica en que la transición inversa (de MUO a MHO) también es posible con intervenciones dirigidas hacia la salud del individuo (138). Una pérdida de peso del 5 al 8% del total conlleva una mejoría en los biomarcadores metabólicos y una reducción en el RCV global (139). El éxito a largo plazo de los beneficios logrados por la modificación del peso pasa por mantener esta pérdida en el tiempo, pero es un hecho poco frecuente (68); problema que también es frecuente en niños y adolescentes (140). Teniendo en cuenta que los beneficios en la salud metabólica y cardiovascular dependen de la disminución en el peso corporal, pérdidas superiores a las descritas llevarían aparejados mayores beneficios (141).

Dada las características definitorias de cada condición, la distinción entre MHO y MUO presenta una utilidad potencial para ofrecer un adecuado tratamiento a ambos grupos (57). Una mejor comprensión del fenotipo MHO tendría importantes implicaciones para mejorar el manejo clínico y las decisiones terapéuticas. Un factor determinante de la discriminación entre MHO y MUO es centrar el esfuerzo de la farmacoterapia en los fenotipos más complejos, ajustando los recursos disponibles (142).

### **1.8.MHO y principales enfermedades relacionadas con la salud cardiometabólica.**

De la misma manera que se establece una relación dinámica entre los fenotipos MHO y MUO, otra relación paralela y también dinámica ocurre entre dichos fenotipos con respecto a las

principales ECNTs. Un aspecto clave es establecer si la MHO se asocia o no con el desarrollo de estas, con respecto al fenotipo de referencia (MHNO) y con respecto a aquellos que presentan alteraciones metabólicas (MUO y MUNO).

Para comenzar este análisis se describirá la relación entre los principales fenotipos de salud metabólica y obesidad con una de las enfermedades metabólicas con mayor prevalencia entre la población, la DMT2.

### **1.8.1. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2).**

Los hallazgos son heterogéneos en la relación entre la DMT2 y los fenotipos de salud metabólica y obesidad. Un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes arrojó una probabilidad 4 veces superior de DMT2 en sujetos MHO con respecto a los que presentaban MHNO, magnitud que se reduce a la mitad si la comparación se realiza con el fenotipo de MUO (143). Estos resultados ponen de manifiesto que la presencia de anormalidades cardiometabólicas empeoran el pronóstico. En esta línea, un estudio desarrollado en población coreana evidenció que la incidencia de DMT2 a lo largo de 36 meses de seguimiento fue superior en los sujetos con alteraciones metabólicas, independientemente de si presentaban obesidad o no (MHNO = 0,6%; MHO = 1,5%; MUNO = 3,1% y MUO = 5,5%); es decir, aunque la obesidad aumenta el riesgo, presentar un mal estado de la salud metabólica es determinante (80). Otros trabajos de investigación vinculan la probabilidad de desarrollar DMT2 en un individuo con MHO con el aumento de la inflamación sistémica (80), sin dejar de lado otros factores de riesgo como pueden ser la presencia de EHGNA (144).

El incremento de casos de diabetes en la infancia y la adolescencia ha ido en paralelo al aumento de la incidencia de obesidad, siendo los tres mayores factores de riesgo para esta población tener un IMC sobre el percentil 85, una GBA por encima de 100 mg/dl y un nivel de insulina en ayunas elevado (6). Para la población infantil y juvenil, un trabajo de investigación encontró una prevalencia de RI de un 30% (89). Otro estudio observó que el estado de RI y por lo tanto de hiperinsulinemia, se encontraba presente en todos los niños obesos independientemente de su condición metabólica (137).

La RI es una condición metabólica asociada con la obesidad, siendo uno de los principales factores etiológicos de la DMT2, el SMET y otras ECVs. Se caracteriza por una menor capacidad de la insulina para llevar a cabo sus funciones, lo que provoca una sobrecarga funcional en el páncreas, órgano que se ve forzado a producir aún más insulina para garantizar la homeostasis de la glucosa

(4). La RI es un marcador temprano en el desarrollo de desórdenes glucémicos y SMET, siendo su detección una medida eficaz para acciones terapéuticas tempranas (145).

Aunque por simplicidad se haya utilizado la definición de salud metabólica junto a obesidad para analizar los distintos fenotipos, no se debe olvidar que en realidad se hace referencia a salud cardiometabólica. Este término incluye también a ECV como la HTA, que será analizada en el siguiente subapartado.

### **1.8.2 Hipertensión Arterial (HTA).**

La HTA es uno de los marcadores pronósticos de ECV más importantes, por lo que es determinante conocer la asociación entre las cifras de presión arterial y las diferentes categorías de salud metabólica y obesidad. La HTA se define por cifras de presión arterial  $\geq 140/90$  mm Hg en población adulta, alcanzando una prevalencia global para esta enfermedad de entre un 30% a un 45% en función de las poblaciones estudiadas (146). En relación con la obesidad, se ha evidenciado que por cada incremento de  $1 \text{ kg/m}^2$  en el IMC, el riesgo de presentar HTA aumenta un 18% (147). Por otra parte, los hallazgos de diversos autores muestran que el fenotipo MHO no protege contra la HTA (148) (149).

La HTA en infancia y adolescencia es definida por una PAS o una PAD por encima del percentil 95 para el peso, la altura y la edad. La prevalencia se sitúa entre el 1% y el 3%, alcanzando un 5% la condición de presión arterial elevada (150). Ambas condiciones están fuertemente asociadas a la obesidad (151). En el caso de la tensión arterial elevada en infancia y adolescencia, así como del diagnóstico de HTA, los estudios muestran que es una enfermedad infradiagnosticada. Esta situación es compleja porque, al igual que ocurre con el sobrepeso y la obesidad, un niño con cifras elevadas de tensión arterial puede ser hipertenso en la etapa adulta (152). Un trabajo de investigación con niños y adolescentes chinos identificó un 36% de prevalencia de HTA en sujetos MHO, donde la obesidad jugaba un papel más evidente que las complicaciones cardiometabólicas en el desarrollo de esta enfermedad (153).

A continuación, en el siguiente subapartado se estudiará otra condición asociada en muchas ocasiones a la HTA, nos referimos a la enfermedad renal crónica (ERC) y su relación con los principales fenotipos.

### **1.8.3 Enfermedad renal crónica (ERC).**

La obesidad es un factor reconocido en la pérdida progresiva de la función renal y, a su vez, la ERC aumenta la probabilidad de padecer una ECV (154). Hay pocos estudios que busquen una

relación entre ERC y MHO, pero los existentes muestran una asociación positiva de este fenotipo con otros FRCVs como la HTA en el desarrollo de ERC (60). El estudio Framingham sobre fenotipos de obesidad encontró un incremento significativo en el riesgo de ERC en adultos MUO, aunque en el análisis a largo plazo, el riesgo se mantuvo similar comparado con el grupo MHO (155). Otro trabajo de investigación asoció que la condición MHO no protegió frente a ERC, si bien la incidencia más grande la presentaron los sujetos MUO (156) presentes en el estudio. Un último estudio encontró que un  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  independientemente del estado metabólico, presentaba un elevado riesgo de ERC (157).

En el caso de los niños y adolescentes, no se ha encontrado asociación entre el estado metabólico y la ERC, ni tampoco entre esta última y tener un  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ . La incidencia en etapas infanto-juveniles de ERC depende más de una tensión arterial elevada (158).

Como se describirá en el siguiente subapartado, la acción de los FRCVs, ya sea de forma aislada o conjunta, pueden llevar a la aparición de ECV con interacción sobre la MHO y sus principales fenotipos.

#### **1.8.4 Enfermedad cardiovascular subclínica y clínica.**

La relación a largo plazo entre ECV y MHO ha sido ampliamente estudiada en varios trabajos de investigación, con resultados contradictorios que ponen en entredicho la vinculación entre ambos conceptos (9).

Existen trabajos que avalan que los sujetos MHO presenten un mayor riesgo de eventos adversos respecto a sus pares MHNO (159), siendo el riesgo directamente proporcional al número de marcadores cardiometabólicos alterados (160), mientras por el contrario otros estudios muestran resultados no significativos para el fenotipo MHO en el incremento de ECV subclínica (161), en un ejemplo de la controversia que rodea la vinculación de la ECV al fenómeno MHO.

Otras investigaciones sitúan como protagonistas de ECV a las complicaciones metabólicas, con el mayor incremento en las categorías metabólicamente insanas (81), donde los sujetos MUO y MUNO exhiben el peor pronóstico de enfermedad y la tasa más alta de mortalidad (60). La pregunta es si algún biomarcador o mediador fisiológico es el responsable de este incremento, resultando en un tipo de pacientes muy heterogéneos en lo que concierne a RCV.

Estas diferencias no han encontrado una explicación clara, pero una hipótesis podría estar en la diferenciación por edad; como hemos visto anteriormente se necesita una media de diez años en la evolución de los individuos MHO para que aparezcan las complicaciones de carácter

metabólico, por lo que conjuntos de individuos de diferentes edades estarían expuestos a un desigual nivel de riesgo y de desarrollo de complicaciones.

En el caso de la infancia, se han establecido datos de hasta un 21,5% de riesgo de ECV para los niños con MHO (89), lo que nos hace tener en consideración que no se trata de un fenotipo exento de riesgos para la infancia y adolescencia (162).

En último lugar, se analizará como se relaciona la mortalidad con los principales fenotipos de salud metabólica y obesidad, existiendo distintas prevalencias en función del fenotipo asociado.

#### **1.8.5 Mortalidad para todas las causas.**

La mortalidad para todas las causas es menor en sujetos MHO que en sujetos MUO, existiendo inconsistencias en la comparación entre quien presenta MHO y MHNO. Con respecto a esto último, aunque algunos trabajos no hallan diferencias entre ambos grupos (163), otros afirman que la mortalidad en el grupo de MHO puede ser un 24% y un 33% superior (164). La diferencia en el riesgo entre ambas categorías dependerá del número de anormalidades metabólicas presentes, por lo que cuando el número de factores y alteraciones metabólicas es nulo, el riesgo es similar entre fenotipos (165).

Por ser objeto de estudio en el presente trabajo de investigación, a continuación, se abordará la relación entre la antropometría y los principales fenotipos de salud metabólica y obesidad. Como se ha visto en apartados anteriores, la antropometría cobra importancia como elemento diagnóstico de los fenómenos de obesidad en general y de la MHO en particular, aportando herramientas de contrastada eficacia y aplicación universal.

### **1.9. Antropometría y MHO**

En epígrafes anteriores, se ha puesto de manifiesto que la MHO no es un fenómeno estático (81) (60), por lo que es necesario anticiparse a la transición hacia el estado de MUO. Con el fin de identificar de manera precoz la MHO, y evitar su transición, se puede recurrir a los indicadores antropométricos (76).

A pesar de que el IMC no discrimina entre grasa y masa muscular, es el marcador más utilizado para diagnosticar la obesidad en todos los grupos etarios (2) (35) y su elevación tiene una gran fuerza de asociación con el incremento del riesgo de morbilidad (69) (166). En población adulta,

el IMC muestra una adecuada correlación con el %GC a nivel poblacional, pero en sujetos particulares puede clasificar erróneamente por la contribución de la masa muscular (167).

Sin embargo, existen otras variables antropométricas que permiten caracterizar mejor los fenotipos que se han ido mencionando en los distintos epígrafes (56). Dado que el IMC tampoco refleja la distribución de la grasa corporal, destacan aquellas que permiten conocer los depósitos de TAV (90). En este sentido, la CC o el índice cintura talla (ICT) son variables que permiten medir los depósitos a nivel abdominal de manera indirecta. Como se mencionó anteriormente, esta distribución del tejido adiposo es la que más se asocia con un exceso de TAV y, por tanto, con un mayor riesgo cardiometabólico. Por lo tanto, estas variables podrían suponer una herramienta útil para la identificación de sujetos en situación de riesgo, ya que se correlacionan con mayor probabilidad con la ECV que el IMC (53) (2) (166) (168). Aunque existen otros indicadores antropométricos, como la CC (166), el % GC, y el peso de masa libre de grasa (PMLG) que podrían ser de utilidad (69), el ICT y la CC son los más relevantes por su capacidad diagnóstica y la facilidad de medición.

Los estudios que analizan la relación entre la CC y el ICT con los fenotipos de obesidad y salud metabólica muestran que los sujetos con MUO presentan valores, para ambos indicadores antropométricos, por encima de los puntos límite tanto en niños como adolescentes, para su peso, talla y edad (52), como en adultos (169). Esto sugiere, como se ha afirmado anteriormente, una distribución diferente de tejido adiposo entre subgrupos (170). Además, un ICT elevado en niños se asocia con alteraciones de las citoquinas inflamatorias con consecuencias a nivel sistémico (170). Por otra parte, el seguimiento de la evolución de niños con MHO hasta su etapa adulta, detectó que en la adultez tenían una CC mayor que los niños con MHNO, lo que puede suponer una evolución negativa de la salud metabólica a largo plazo (70). Otro estudio asoció un elevado ICT con RCV adverso en niños y adultos MUNO, sin que haya sido abordado si esta relación puede ser utilizada entre niños y adultos con obesidad (171).

En resumen, de manera independiente a la presencia o no de obesidad, los sujetos con salud metabólica presentan una menor CC e IMC que los sujetos metabólicamente insanos, no mostrando variaciones entre los 4 fenotipos respecto al %GC (21). Por lo tanto, la detección precoz a través de estos parámetros facilitaría la implementación de medidas para que se adquirieran hábitos beneficiosos como son la dieta saludable, la realización de actividad física o el abandono del hábito tabáquico, centrando los esfuerzos más intervencionistas, como la farmacoterapia, para estados metabólicos alterados (60).

Una vez vista la relación entre la MHO y el resto de los fenotipos con los principales marcadores antropométricos utilizados a modo de predictores, procede extender este análisis a la relación que también se da entre la función pulmonar y la MHO, comprobando como se asocia la edad pulmonar al estado de salud metabólica y de obesidad de los sujetos.

### 1.10. Función pulmonar y MHO.

La prueba de elección para el estudio del estado de la mecánica pulmonar es la espirometría. No obstante, la interpretación de sus resultados requiere de fórmulas de referencia para el cálculo de valores normales o estándar, que además no son válidas para todas las poblaciones (172). En este contexto, la edad pulmonar es una variable que es fácilmente interpretable en la detección de alteraciones pulmonares (**Tabla 4**) (173).

<b>Tabla 4. Fórmulas para el cálculo de la edad pulmonar en ambos sexos según Morris et al. (173)</b>	
<b>Sexo</b>	<b>Edad pulmonar</b>
Hombre	$5.920 \times \text{altura} - (40.00 \times \text{CVF}) - 169.640$
Mujer	$4.792 \times \text{altura} - (41.667 \times \text{CVF}) - 118.883$
Altura expresada en pulgadas (1 pulgada = 2.54 cm), y capacidad forzada vital (CVF) en litros.	

Esta variable se diseñó para la deshabituación tabáquica ya que su modificación en el tiempo muestra la evolución del paciente durante el proceso. Además, varios estudios han demostrado que la edad pulmonar es sensible a procesos patológicos locales (p. ej. el asma y sus distintos niveles de severidad) y sistémicos (p. ej. el sobrepeso, la obesidad y el SMET) que causan el envejecimiento de los pulmones (174) (175) (176). Un aspecto importante es que el SMET eleva en mayor grado la edad pulmonar que la obesidad (176). Estos resultados son consistentes con los mostrados por otros trabajos que encontraron un mayor impacto en la función pulmonar cuando estaban presentes alteraciones metabólicas en presencia o no de obesidad (177).

Aunque la evidencia más reciente apunta a que la obesidad altera la homeostasis pulmonar, los hallazgos descritos en el último párrafo ponen de manifiesto la controversia que existe al respecto, ya que parece que el origen es de carácter metabólico (178) (179). Esto supone que la fisiopatología es de origen multicausal, combinando el aumento de la carga mecánica, la disfunción hormonal, la alteración del perfil lipídico, un estado proinflamatorio y la alteración neurológica, entre otros (180). En este sentido, no parece que la cantidad de grasa sea determinante en la función pulmonar, sino su distribución (181) y lo que implica ésta en el desarrollo de todas las alteraciones metabólicas relacionadas en los diferentes epígrafes.

La hiperinsulinemia puede inducir cambios morfológicos y/o funcionales en la musculatura asociada a la vía aérea, así como potenciar una respuesta en el aparato respiratorio que provoque una reducción en la función pulmonar (182). La HTA es un factor de riesgo para presentar síntomas de asma (183) y un nivel elevado de TG y de lípidos plasmáticos se relacionan con una respuesta anormal de la vía aérea (184). Esta condición incrementa la susceptibilidad a infecciones respiratorias y las ratios de hospitalización en pacientes que presentan obesidad y enfermedades respiratorias de forma comórbida (185).

En lo relativo a los fenotipos de salud metabólica y obesidad, sólo tres trabajos de investigación han abordado la relación entre la MHO y la función pulmonar hasta la fecha (169) (186) (187). Uno de ellos encontró asociación entre los valores que evalúan la función pulmonar (capacidad vital forzada [CVF] y volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>, de sus siglas en inglés]) con los fenotipos de salud metabólica y obesidad (169). Los valores más bajos, y que por tanto indican una función respiratoria reducida, se hallaron en los individuos con MUO y los más altos en los individuos MHO. Además, el valor más bajo para el cociente FEV<sub>1</sub>/CVF se observó en la categoría MUNO (169). Estos hallazgos parecen indicar que, como se afirmó anteriormente, el deterioro de la función respiratoria se encuentra vinculado más estrechamente con la salud metabólica que con la obesidad. Por su parte, el segundo trabajo de investigación identificado encontró una disminución de la función pulmonar asociada a la obesidad, disminución con un carácter atenuado. Esta atenuación puede encontrar su explicación en la presencia en la muestra del estudio de una obesidad con menor rango de IMC, que contrastaría respecto a otros estudios que recogían un mayor impacto de la obesidad en la función pulmonar (186). Ambos trabajos se llevaron a cabo con población coreana con un punto de corte para obesidad de IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, lo que puede influir en los resultados.

Según lo expuesto en el párrafo anterior, el IMC supone una pobre medida de los efectos de la obesidad en los pulmones (185), lo que abre la puerta a considerar otro tipo de indicadores antropométricos como el ICT, que se encuentra efectivamente asociado con la disfunción pulmonar (188).

**S**EGUNDA

**P**ARTE

# 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

## 2.1. Hipótesis de estudio.

Como se ha indicado en el apartado introductorio, la obesidad tiene como resultado un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas. Sin embargo, un porcentaje variable de los sujetos con obesidad no presentan un perfil metabólico alterado. En este contexto, surge el fenotipo MHO, como contrapartida al MUO. Diferenciar entre individuos MHO y MUO podría ayudar a disminuir el número de intervenciones basadas en farmacoterapia y sus costes, permitiendo volcar los esfuerzos en el grupo MUO, así como en prevenir la transición de MHO a MUO. En el caso de la población infantil esta diferenciación adquiere aún más importancia con el fin de prevenir complicaciones metabólicas y cardiovasculares propias de la obesidad y del SMET, a corto, medio y largo plazo, cuando alcancen la edad adulta.

En base a todo lo anterior, se hipotetiza que:

- A) Los sujetos MHO incluidos en el presente estudio presentan una vida más saludable que los individuos MUO, con mejores y más beneficiosos hábitos de vida.
- B) Las variables antropométricas, en base a su sencillez de uso y su aplicabilidad universal, pueden ser utilizadas para discriminar sujetos MHO en población laboral, así como en niños y adolescentes.
- C) Las complicaciones cardiometabólicas son las que afectan en mayor medida a la función pulmonar, por encima de la obesidad.
- D) Los criterios que utilizan niveles de RI en su definición para cribar niños y adolescentes MHO proporcionan un número más estricto de individuos para este fenotipo que los criterios que utilizan exclusivamente factores de riesgo cardiometabólicos.

## **2.2.Objetivos de estudio.**

### - Objetivo general:

- Evidenciar la relación entre la MHO y la salud general de la población adulta e infantil.

### - Objetivos específicos:

- Conocer la prevalencia de MHO en las poblaciones estudiadas.
- Determinar los mejores predictores de MHO en población adulta e infantil.
- Establecer la relación entre la MHO y la edad pulmonar en adultos.
- Relacionar la MHO con síndrome de RI en niños.

**T**ERCERA

**P**ARTE

# 3. METODOLOGÍA.

A lo largo de este apartado, los capítulos describirán detalladamente los diseños epidemiológicos, la selección de la muestra, las variables recogidas y su medición, así como las pruebas estadísticas aplicadas en cada una de las poblaciones que fueron objeto de estudio.

## 3.1. MHO en población infantil y juvenil.

### Diseño, población y muestra

En 2018 se realizó un estudio descriptivo transversal con niños y adolescentes, estudiantes de primaria y secundaria, pertenecientes a una zona rural de Córdoba (España).

La población media del área para el grupo de edad de 6 a 17 años fue de 473 en ese año. El cálculo del tamaño mínimo de la muestra fue de 260 niños y adolescentes, para una prevalencia esperada de MHO del 16% (189), 95% de confianza y una precisión del 3%. La muestra final comprendió 265 sujetos seleccionados al azar, estratificados por edad y sexo.

Todos los niños y adolescentes entre 6 y 17 años fueron incluidos en el estudio, y tanto ellos como sus tutores legales firmaron el consentimiento informado. Los sujetos con enfermedades raras o patología cardíaca fueron excluidos.

### VARIABLES Y MEDICIÓN

La variable de resultado del estudio fue el diagnóstico de MHO establecido a través de diferentes criterios diagnósticos (**Tabla 5**), siendo obligatorio en todos los ellos, que los sujetos presentaran obesidad ( $IMC > + 2 DE$ ) (190).

- A) Como primer criterio se utilizó la primera definición internacional basada en el consenso para MHO en la población pediátrica por Damanhoury et al. (57) (en adelante, "Criterio Internacional"). Dado que no existe referencia para los valores de glucosa en sangre, se eligió el criterio más utilizado por otros autores (52) (89) (158) (166), basado en las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para la prediabetes y GBA en la población de estudio (191).

- B) La definición del índice HOMA-IR (74) se utilizó como segundo criterio. El valor de corte de 3,16 se obtuvo del trabajo realizado por otros autores (52) (54) (89) siguiendo las recomendaciones de Keskin et al. (192) para niños y adolescentes con obesidad.
- C) Como tercer criterio, la definición del índice HOMA-IR, en combinación con el Criterio Internacional (57), se utilizó como condición más estricta para identificar MHO (53) (54) (89).

**Tabla 5. Criterios diagnósticos para MHO en población infantil y juvenil**

Variable	Criterio Internacional	HOMA-IR	Criterio Internacional + HOMA-IR
Presión arterial (mmHg)	≤ percentil 90*		≤ percentil 90*
TG (mg/dl)	≤ 150		≤ 150
HDL-Colesterol (mg/dl)	> 40		> 40
GBA (mg/dl)	< 100		< 100
HOMA-IR	-	< 3,16	< 3,16
Número de criterios	Todos los criterios	Todos los criterios	Todos los criterios

*\*percentil 90 para talla y edad.*  
*GBA: Glucemia basal en ayunas; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina; TG: Triglicéridos.*

Por otro lado, las variables independientes recogidas fueron:

- **Sociodemográficas:** edad (años) y sexo (masculino y femenino).
- **Variables antropométricas:** peso (kg), altura (cm), IMC (kg/m<sup>2</sup>), CC, (cm), ICT, GC (%), y PMLG (kg).
- **Variables clínicas:** PAS (mmHg) y PAD, (mmHg). Por otro lado, el diagnóstico de SMET se elaboró según los criterios NCEP-ATP III modificados por Cook et al. para la población adolescente (67). Para los criterios del SMET, sólo se consideraron los sujetos adolescentes, estableciendo el punto de corte para esta edad en diez años como propone la OMS (193), ya que no hay consenso sobre el cribado del SMET en sujetos más jóvenes (194).
- **Variables analíticas:** GBA (mg/dl), HDL (mg/dl), colesterol total (mg/dl), TG (mg/dl) e insulinemia (U/ml). HOMA-IR y QUICKI como indicadores de sensibilidad/resistencia a la insulina, calculados utilizando las fórmulas:  $HOMA-IR = \frac{glucosa \text{ en ayunas (mg/dl)} \times insulina \text{ en ayunas } (\mu U/mL)}{22,5}$  (74) y  $QUICKI = \frac{1}{[\log (insulina \text{ en ayunas en } \mu U/mL) + \log (GBA \text{ en mg/dl})]}$  (195).

Las mediciones antropométricas se recogieron siguiendo las recomendaciones del Manual de Antropometría Estandarizada (196). % GC y PMLG se midieron por bioimpedanciometría empleando un medidor Omron BF-511® (Omron Healthcare, Hoofddorp, Países Bajos). Se midió

La altura utilizando un estadiómetro ECA 213® (Hamburgo, Alemania). La CC se midió a el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el punto más alto de la cresta ilíaca al final de la inspiración, utilizando un modelo SECA® 203 de cinta métrica de acero inoxidable. El IMC se calculó mediante la fórmula: (peso en kg) / (altura en metros)<sup>2</sup>. La categorización del IMC siguió los puntos de corte propuestos por la OMS a través de las Tablas de Melo (190), clasificando la obesidad como IMC > + 2 DE. El ICT fue calculado como circunferencia de la cintura dividida por la altura, medida en cm. Todas las mediciones se tomaron con una precisión de 0,1 y se tomaron por especialistas para minimizar el coeficiente de variación, repitiéndose cada medida tres veces, calculando la media.

La presión arterial se midió con los niños y adolescentes sentados utilizando el método auscultatorio con un esfigmomanómetro aneroide estándar, siguiendo las recomendaciones específicas emitidas por la Comisión Europea de la Sociedad de Hipertensión en 2010 (197). Un diagnóstico de HTA se consideró para las cifras de presión arterial  $\geq$  percentil 95 según la clasificación establecida para sexo, edad y altura (198), y las cifras entre los percentiles 90 y 95 fueron consideradas como prehipertensión. Para los parámetros bioquímicos, se extrajo una muestra de sangre sin utilizar un compresor venoso después de un ayuno de 12 horas para analizar un panel básico de metabolismo y hematocrito. También se recogió una muestra de orina (la segunda de la mañana) después de desechar los primeros 20-25 mililitros de orina, recolectando la parte media de la micción y descartando la primera y última parte.

#### Aspectos éticos y legales

Todos los sujetos del estudio y sus tutores legales fueron informados, verbalmente y por escrito, de los objetivos del estudio de salud al que fueron sometidos. El consentimiento informado se obtuvo en virtud de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones relativas a la información y documentación clínica. El protocolo del estudio cumplió con la Declaración de Helsinki para la investigación médica que involucre a sujetos humanos y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Córdoba (Documento Referencia: 2353).

#### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han presentado con la media y desviación estándar, y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. La prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors se utilizó para probar la bondad del ajuste a una distribución normal de variables cuantitativas.

Se utilizó la prueba t de Student para comparar dos medias aritméticas, con la comprobación de la homocedasticidad de las varianzas mediante la prueba de Levene. El test Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar proporciones cuando fue necesario. Se utilizó el índice Kappa de Cohen para determinar la concordancia entre los diferentes criterios de MHO, determinando en 95% su intervalo de confianza. Se realizaron curvas operador receptor (COR) y se calculó el área bajo la curva (ABC) para determinar la capacidad discriminante de las variables independientes para MHO. Se determinaron los puntos de corte para cada variable predictora según el mejor índice de Youden (J). Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de verosimilitud y validez diagnóstica fueron utilizados para analizar la precisión de las pruebas diagnósticas. Para todos los análisis estadísticos, una probabilidad de error alfa de menos del 5% ( $p < 0,05$ ) y el intervalo de confianza se calculó al 95%. Se utilizaron los programas SPSS (versión 22.0) y EPIDAT (versión 3.1 y 4.2) para el análisis estadístico.

### **3.2.MHO y población laboral.**

#### Diseño, población y muestra

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal sobre la población laboral del Ayuntamiento de Córdoba, en España. El análisis se basó en los resultados del programa de vigilancia de la salud de 2016, en el que se realizaron exámenes de salud ocupacional a los trabajadores. La población media fue de 1.782 trabajadores.

El cálculo del tamaño mínimo de la muestra fue de 507 trabajadores, para una prevalencia esperada de MHO del 8% (59), 95% de confianza y una precisión de 2%. La muestra fue elegida a través de un muestreo aleatorio, y estratificada por edad y sexo. Inicialmente se seleccionaron un total de 667 trabajadores.

Todos los trabajadores con un examen de salud ocupacional completo (variables sociodemográficas, estilo de vida, antropometría, bioquímica y recuento de células sanguíneas) fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron los trabajadores con leucocitosis (leucocitos  $>12.000$  células/mm<sup>3</sup>) o si presentaron ingreso hospitalario por enfermedad en los seis meses previos al examen de salud laboral. La muestra final consistió en 635 trabajadores.

## VARIABLES Y MEDICIÓN

La variable resultado del estudio fue MHO establecida a través de diferentes criterios diagnósticos: Aguilar-Salinas (84), IDF (87) y NCEP-ATP III (88) en este último caso actualizados según las recomendaciones de la AHA/NHLBI (199) (**Tabla 6**), siendo obligatorio en los tres que el trabajador presentara obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

<b>Tabla 6. Criterios diagnósticos para obesidad metabólicamente sana (MHO)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Aguilar-Salinas</b>	<b>NCEP-ATP III</b>	<b>IDF</b>
<b>Presión arterial (mmHg)</b>	PAS < 140 y PAD < 90	PAS < 130 Y/o PAD < 85	PAS < 130 y/o PAD < 85
<b>TG (mg/dl)</b>	$\leq 150$	< 150	< 150
<b>HDL-Colesterol (mg/dl)</b>	$\geq 40$	$\geq 40$ (H) $\geq 50$ (M)	$\geq 40$ (H) $\geq 50$ (M)
<b>GBA (mg/dl)</b>	< 126	< 100	< 100
<b>CC (cm)</b>	-	< 102 (H) < 88 (M)	< 94 (H) o $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ < 80 (M) o $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$
<b>Número de criterios</b>	Todos los anteriores	$\geq 3$ de los anteriores	$\geq 3$ de los anteriores

*CC: Circunferencia de cintura; GBA: Glucemia basal en ayunas; H: hombre; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; IMC: Índice de masa corporal; M: mujer; TG: Triglicéridos*

Por otro lado, las variables independientes que se recogieron fueron:

- **Sociodemográficas:** Edad (años), sexo (masculino y femenino), puesto de trabajo (administrativo, oficios, seguridad y otros).
- **Estilos de vida:** La actividad física se clasificó según la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (200). Esta herramienta establece tres categorías de clasificación para la actividad física: ligera, moderada y alta. La categoría ligera se mantuvo en el estudio, y moderada y alta se unificaron. Hábito tabáquico (no fumadores, exfumadores y fumadores), y el consumo de alcohol según el número de unidades estándar de bebida (SBU) por semana (abstemio-ligero: 0-17 en hombres, 0-11 en mujeres; y moderado-alto: 17-28 en hombres, 11-17 en mujeres) (201).
- **VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:** Peso (kg), altura (cm), IMC ( $\text{kg/m}^2$ ), CC (cm), ICC, ICT y % GC utilizando la ecuación ECORE-BF (202). La categorización del IMC siguió los puntos de corte propuestos por la OMS (8).
- **VARIABLES CLÍNICAS:** PAS (mmHg) y PAD (mmHg). Presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg (146) se consideró HTA. Diagnóstico de DMT2. Se diagnosticó SMET a través de la definición armonizada (203), definición que requería presentar al menos tres de los siguientes criterios: CC  $\geq 94$  cm en hombres o  $\geq 80$  cm en mujeres; TG  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento farmacológico para TG; HDL-colesterol < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres,

o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL; presión arterial elevada (PAS > 130 mmHg y/o PAD > 85 mmHg) o tratamiento farmacológico para HTA; GBA  $\geq$ 100 mg/dl.

- **Variables analíticas:** GBA (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl) y TG (mg/dl).

Las mediciones antropométricas se recogieron siguiendo las recomendaciones del Manual de Antropometría Estandarizada (196). Los investigadores midieron el peso y la altura con un estadiómetro y escala Atlántida S11, con una precisión de 0,1 kg y 0,1 cm, respectivamente. Finalmente, se determinó la CC en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca en el final de la espiración normal, y la circunferencia de cadera (CCA) en el punto más prominente de la zona de los glúteos. Ambas mediciones fueron tomadas con el trabajador de pie, descalzo con los pies juntos, usando una cinta métrica flexible.

Por otro lado, la presión arterial se tomó siguiendo las recomendaciones establecidas en el Manual de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina de Familia (204), utilizando un esfigmomanómetro digital calibrado (OMRON M3, OMRON Healthcare Europe, España). Todas las mediciones fueron tomadas por personal especializado para minimizar el coeficiente de variación, cada medición se repitió tres veces, y se calculó la media.

Para las variables bioquímicas, se recogieron muestras de sangre en el lugar de trabajo después de 12 h de ayuno, a partir de 10 ml de sangre extraída por punción venosa en la fosa antecubital del brazo, utilizando un tubo de vacío desechable. Una vez extraídos, fueron centrifugados entre 30 y 60 minutos después de la recogida y refrigerados entre 2-8°C hasta el transporte y la recepción por el laboratorio de referencia. Las muestras se analizaron siguiendo procedimientos automatizados en bioquímica clínica (ILAB-60 autoanalizador). El laboratorio de análisis clínicos se encuentra acreditado con las certificaciones de calidad externas e internas según la normativa vigente.

#### Aspectos éticos y legales

Todos los trabajadores fueron informados, verbalmente y por escrito, sobre los objetivos del estudio de salud al que fueron sometidos, y el consentimiento informado se obtuvo siguiendo las disposiciones según Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de la Ley fundamental que regula la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en relación con información y documentación clínica. El protocolo del estudio cumplió la Declaración de Helsinki para las investigaciones médicas en seres humanos, y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Córdoba (Documento Referencia: 4.427. Acta número 295).

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han presentado con la media y desviación estándar, y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.

Para probar la bondad del ajuste a una distribución normal de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. Se utilizó la prueba T de Student, con verificación previa de la homocedasticidad de las varianzas utilizando el test de Levene para comparar dos medias aritméticas. El Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher se utilizaron cuando fue necesario para comparar proporciones, utilizando para la comparación de proporciones independientes la prueba Z con test de hipótesis bilaterales y un intervalo de confianza del 95%. También se utilizó el Índice Kappa y el intervalo de confianza del 95% para determinar concordancia clínica entre los diferentes criterios MHO.

Se realizaron curvas COR y se calculó el ABC para determinar la capacidad discriminante de las variables independientes para MHO. Se determinaron los puntos de corte de cada variable predictora según el mejor índice de Youden (J). Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de verosimilitud y validez diagnóstica fueron utilizados para estudiar pruebas diagnósticas.

Para todos los análisis estadísticos, se aceptó una probabilidad de error alfa  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ) y el intervalo de confianza fue calculado al 95%. Se utilizaron los programas informáticos SPSS (versión 22.0), y EPIDAT (versión 3.1) y 4.2) para el análisis estadístico.

### **3.3.MHO y función pulmonar en población laboral.**

#### Diseño, población y muestra

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal en población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba (España). El análisis se basó en los resultados del programa de vigilancia de la salud realizado entre los años 2016 y 2019, en el que se realizaron exámenes de salud laboral a los trabajadores.

El Ayuntamiento de Córdoba emplea una media de 1.760 trabajadores por año. El cálculo del tamaño muestral mínimo fue de 1497 trabajadores, para una prevalencia esperada de MHO del 12% (59), una seguridad del 95%, una precisión de 1,5% y una confianza del 95%. Los investigadores seleccionaron la muestra aleatoriamente, estratificada por edad y sexo. Un total

de 1860 trabajadores fueron seleccionados. Cada una de las medidas realizadas se almacenó en un programa informático de la unidad de vigilancia de la salud del centro de trabajo, que permitió la posterior extracción de datos anonimizados.

Se incluyeron en el estudio todos los trabajadores que tenían un examen de salud laboral completo. Se excluyeron a los trabajadores que padecían una enfermedad respiratoria aguda o enfermedad pulmonar crónica; a los que no pudieron realizar la prueba de espirometría según el protocolo; a los expuestos a sustancias orgánicas e inorgánicas, como polvo o sustancias de alto peso molecular, que pudieran causar patologías pulmonares en el entorno laboral.

### Variables y medición

La variable resultado del estudio fue la función pulmonar estudiada a través de la edad pulmonar propuesta por la fórmula de Morris et al. (173):

$$\text{Mujeres: Edad pulmonar (años)} = 4,792 \times \text{altura} - (41,667 \times \text{CVF}) - 118,883$$

$$\text{Hombres: Edad pulmonar (años)} = 5,920 \times \text{altura} - (40 \times \text{CVF}) - 169,640$$

La altura se expresó en pulgadas (1 pulgada = 2,54 cm) y la capacidad vital forzada (CVF) en litros. Se estableció la edad pulmonar mínima en 20 años y sin un límite para la edad máxima. Así mismo, se calculó la diferencia entre edad pulmonar y cronológica (174).

Además, se recogieron los parámetros espirométricos volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>; en litros), y CVF (en litros), así como su cociente (FEV<sub>1</sub>/CVF). Además, para valorar el estado de la función pulmonar, se calcularon los valores teóricos para cada uno de los parámetros con el fin de conocer la relación con los valores obtenidos en la práctica (FEV<sub>1</sub>% previsto y CVF% previsto) (172). En función de ellos, se definieron los distintos patrones respiratorios patológicos; patrón obstructivo, FEV<sub>1</sub>/CVF < 0,7 y CVF% > 0,8 del valor previsto; patrón restrictivo, FEV<sub>1</sub>/CVF > 0,7 y CVF% < 0,8 del valor previsto; patrón mixto, FEV<sub>1</sub>/CVF < 0,7 y CVF% < 0,8 del valor previsto. La función respiratoria normal fue definida como FEV<sub>1</sub>/CVF > 0,7 y CVF% > 0,8 del valor previsto (205).

Por otra parte, se recogieron las siguientes variables:

- **Sociodemográficas:** edad (años) y sexo (hombre y mujer).
- **De estilos de vida:** hábito tabáquico (no fumador, exfumador y fumador), y nivel de actividad física medido en METs y categorizado como; ligero, moderado e intenso (cuestionario internacional de actividad física IPAQ).

- **Variables antropométricas:** peso (kg), altura (cm), IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), CC (cm), CCA (cm), ICC, ICT, y %GC a través de la ecuación Ecore-BF (196).
- **Variables clínicas:** PAS (mmHg) y PAD (mmHg). Se consideró HTA cuando PAS/PAD  $\geq 140/90$  (146).

El diagnóstico de los fenotipos que relacionan obesidad y estado metabólico se llevó a cabo a través de los criterios NCEP-ATP III (88) actualizados según las recomendaciones de la AHA/NHLBI (199):

- No obesidad metabólicamente sana (**MHNO, siglas en inglés**): IMC  $\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  y 3 o más criterios metabólicos.
- Obesidad metabólicamente sana (**MHO, siglas en inglés**): IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  y 3 o más criterios metabólicos.
- No obesidad metabólicamente insana (**MUNO, siglas en inglés**): IMC  $\leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  y menos de 3 criterios metabólicos.
- Obesidad metabólicamente insana (**MUO, siglas en inglés**): IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  y menos de 3 criterios metabólicos.

Los criterios metabólicos son:

- TG  $< 150 \text{ mg}/\text{dl}$ , en ausencia de tratamiento hipolipemiente.
- HDL  $\geq 40 \text{ mg}/\text{dl}$  en hombres o HDL  $\geq 50 \text{ mg}/\text{dl}$  en mujeres, en ausencia de tratamiento hipolipemiente.
- PAS  $< 130 \text{ mmHg}$  y PAD  $< 85 \text{ mmHg}$ , en ausencia de tratamiento antihipertensivo.
- GBA  $< 100 \text{ mg}/\text{dl}$ , en ausencia de tratamiento hipoglucemiante.
- CC  $< 102 \text{ cm}$  en el caso de los hombres o  $< 88 \text{ cm}$  en el caso de las mujeres.

Las medidas antropométricas se recogieron siguiendo las recomendaciones del Manual de Antropometría Estandarizada (196). El peso y la altura se midieron con un estadiómetro y báscula Atlántida S11, con una precisión de 0,1 kg y 0,1 cm, respectivamente. La CC se determinó en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, al final de una espiración normal. La circunferencia de cadera (CCA) se midió en el punto más prominente de la zona glútea. Ambas medidas se tomaron con el trabajador de pie, con los pies juntos, utilizando una cinta flexible. Por otra parte, la presión arterial se tomó siguiendo las recomendaciones establecidas en el Manual de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Medicina de Familia (204), utilizando un esfigmomanómetro digital calibrado (OMRON M3, OMRON Healthcare Europe, Spain). Todas

las medidas realizadas fueron tomadas por personal especializado para minimizar el coeficiente de variación, repitiéndose cada una tres veces y calculando la media.

Los valores espirométricos se obtuvieron utilizando el espirómetro DATOSPIR 120 C (Silbemed; Barcelona; España), siguiendo las recomendaciones establecidas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (205). Para las medidas, se requirió no usar broncodilatadores en las 6-48 horas previas en función del tipo de medicamento, no tomar caféina durante las 8 horas anteriores, no fumar en las 24 horas previas, evitar el alcohol y los sedantes durante las últimas 4 horas, así como no hacer ejercicio físico durante los 30 minutos anteriores. La prueba fue realizada con el trabajador sentado, con la espalda recta y apoyada contra el respaldo de la silla y con un clip nasal acoplado. Una vez colocado correctamente, se le instó a que inhalara todo el aire que fuera capaz y soplara lo más rápido y fuerte posible hasta que fuera indicado. Los trabajadores debían realizar al menos tres pruebas aceptables (diferencia entre los valores de CVF y FEV1 en las pruebas que no superasen los 0,2 litros), seleccionando el valor espirométrico más alto entre los disponibles. Los investigadores consideraron que una prueba era válida cuando tenía una velocidad rápida en su inicio (volumen extrapolado de retorno < 5% de la CVF) y se realizaba sin titubeos, resultando en una espiración continua con una duración no menos de 6 segundos, sin final abrupto (últimos cambios en volumen inferior a 0,025L durante  $\geq 1$  segundo), y sin anomalías en la técnica (tos, nueva inhalación, entre otros) (206).

Para los parámetros bioquímicos se extrajo una muestra de sangre venosa sin el uso de compresor venoso después de un ayuno de 12 horas.

#### Aspectos éticos y legales

Todos los trabajadores fueron informados, verbalmente y por escrito, sobre los objetivos del estudio de salud al que fueron sometidos, y se recogió el consentimiento informado de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. El protocolo del estudio cumplió con la Declaración de Helsinki para realizar investigaciones médicas con seres humanos y fue aprobado por el Comité Ética de Investigación de Córdoba (España) (Documento Referencia: 4.427. Número de acta 295).

#### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han presentado con la media y la desviación estándar, y las cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para contrastar la bondad de ajuste a una distribución

normal de los datos provenientes de variables cuantitativas, se empleó la prueba de Kolmogorov–Smirnov con la corrección de Lilliefors. Para la comparación de dos medias aritméticas, se realizó la prueba t de Student, con la comprobación previa de la homocedasticidad de varianzas mediante la prueba de Levene. Para la comparación de proporciones, se usó la prueba Chi al cuadrado y el test exacto de Fisher, cuando fue necesario.

Los valores de base para las variables continuas fueron estratificados según salud metabólica y estatus de obesidad (fenotipos), y comparados utilizando el análisis de la varianza de un factor (ANOVA), empleando también pruebas post-hoc utilizando la corrección de Bonferroni. El análisis de la covarianza (ANCOVA) fue realizado para disminuir la heterogeneidad producida por la influencia de la edad cronológica en la edad pulmonar.

Se realizaron regresiones lineales múltiples ajustadas de acuerdo con edad, género, hábito tabáquico, y actividad física, para cada variable explicativa con el fin de determinar su capacidad predictiva para la edad pulmonar. Para determinar la bondad de ajuste de los modelos fueron analizados: el error estándar, el coeficiente ajustado de determinación, el estadístico F, el análisis lineal y los residuos. La regresión logística binaria fue utilizada para evaluar los efectos de la salud metabólica y el estado de obesidad sobre las diferentes categorías de disfunción pulmonar incluidas en el estudio. Los odds ratios (OR) se estimaron con un intervalo de confianza del 95% para las diferentes categorías de disfunción pulmonar empleadas respecto a MHO, MUO y MUNO, ajustados por las variables edad, sexo, hábito tabáquico y actividad física. En todos los análisis que emplearon los fenotipos de la salud metabólica y obesidad, se empleó la categoría MHNO como referencia.

Para todos los análisis estadísticos, se aceptó una probabilidad de error alfa menor del 5% ( $p < 0,05$ ) y el intervalo de confianza fue calculado al 95%. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas informáticos SPSS (versión 22.0) y EPIDAT (versión 4.2).

# 4. RESULTADOS.

En los siguientes apartados se desglosan los resultados obtenidos para cada población objeto de estudio.

En el primer y segundo apartados se analizan aspectos como las características de la muestra, la prevalencia de MHO desde los diversos criterios utilizados, la concordancia o grado de acuerdo entre criterios, así como los principales indicadores antropométricos aplicables en el diagnóstico. Todo ello para las poblaciones de referencia infantil y juvenil, por un lado, y laboral adulta por otro.

En el tercer y último apartado, también desde una muestra de población adulta estrictamente laboral se amplía el análisis a otros elementos diagnósticos distintos a los antropométricos, incluyendo para ello el cálculo de la edad pulmonar como medio para relacionar la MHO con la función pulmonar y sus principales disfunciones.

## 4.1. MHO en población infantil y juvenil.

### Características de la muestra

De los 265 niños y adolescentes, el 54,3% eran varones, con una edad media de 11,2 años (IC 95 %: 10,85–11,55). Todas las variables antropométricas analizadas, excepto el IMC, mostraron diferencias significativas según sexo (**Tabla 7**). En cuanto a la prevalencia de las patologías incluidas en el estudio, la HTA estuvo presente en el 8,7 % (IC 95 %: 5,6–12,7) de los participantes, la obesidad en el 23 % (IC 95 %: 18,1–28,6) y el SMET en el 3,8 % (IC 95 %: 1,82–6,83 %) de los sujetos, sin diferencias entre hombres y mujeres en todos los casos.

La prevalencia de MHO varió según los criterios utilizados. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los tres criterios (**Tabla 7**). Entre los sujetos con obesidad, la prevalencia fue del 55,7 % (IC 95 %: 43,27–68,20) para el Criterio Internacional, del 52,5 % (IC 95 %: 39,93–64,99) para HOMA-IR y del 41 % (IC 95 %: 28,64–53,33) para la combinación de Criterio Internacional y criterio HOMA-IR. Cabe señalar que ningún sujeto en el estudio excedió el valor de corte para ser considerado un factor de riesgo para GBA alterada según el Criterio Internacional. Todos los sujetos se encontraron en valores <100 mg/dl para esta variable.

**Tabla 7. Descripción de la muestra según variables de estudio.**

Variable	Total (n = 265)	Hombres (n = 144)	Mujeres (n = 121)	P
Edad (años)	11,2 (2,9)	11,6 (2,9)	10,9 (2,9)	0,051
PAS (mmhg)	111,4 (11,3)	112,8 (11,3)	109,6 (11)	0,023
PAD (mmhg)	68,3 (6,6)	68,3 (6,3)	68,3 (6,9)	0,995
PA percentil < 90*	189 (71,3%)	103 (71,5%)	86 (71,1%)	0,935
Pre-HTA	53 (20%)	30 (20,8%)	23 (19%)	0,711
HTA	23 (8,7%)	11 (7,6%)	12 (9,9%)	0,512
CC (cm)	66,6 (11,5)	68,8 (12)	64,1 (10,3)	0,001
ICT	0,45 (0,06)	0,46 (0,07)	0,45 (0,05)	0,037
GC (%)	25,2 (10,9)	23,6 (8,7)	27,1 (12,8)	0,009
PMLG (kg)	32 (4,4)	33,5 (4,8)	30,2 (3)	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,6 (4,9)	20,7 (4,5)	20,6 (5,4)	0,832
GBA (mg/dl)	75,8 (6,7)	76,3 (6,8)	75,2 (6,6)	0,216
GBA ≤ 100 (mg/dl) <sup>a</sup>	265 (100%)	144 (100%)	121 (100%)	-
HDL- Colesterol (mg/dl)	56,8 (12,8)	57,6 (13,7)	56 (11,7)	0,325
HDL-Colesterol > 40 (mg/dl) <sup>a</sup>	242 (91,3%)	131 (91%)	111 (91,7%)	0,826
TG (mg/dl)	74,2 (39,4)	76,3 (45,3)	71,8 (31,1)	0,353
TG ≤ 150 (mg/dl) <sup>a</sup>	244 (92,1%)	130 (90,3%)	114 (94,2%)	0,237
Colesterol total (mg/dl)	166,2 (28,8)	169,1 (27,4)	162,9 (30)	0,089
Insulina (U/ml)	12,2 (8,1)	11,9 (8,1)	12,6 (8,1)	0,978
HOMA-IR	2,30 (1,56)	2,31 (1,82)	2,29 (1,19)	0,921
HOMA-IR < 3,16 <sup>a</sup>	202 (76,2%)	112 (77,8%)	90 (74,4%)	0,518
QUICKI	0,351 (0,039)	0,354 (0,045)	0,347 (0,031)	0,197
Obesidad	61 (23%)	36 (25%)	25 (20,8%)	0,403
SMET	10 (3,8%)	7 (4,9%)	3 (2,5%)	0,311
MHO				
Criterio Internacional	34 (12,8%)	18 (12,5%)	16 (13,2%)	0,861
HOMA-IR	32 (12,1%)	20 (13,9%)	12 (9,9%)	0,323
Criterio Internacional + HOMA-IR	25 (9,4%)	15 (10,4%)	10 (8,3%)	0,550

*Variables cuantitativas: Mediana (desviación estándar)*

*Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje)*

*\*percentil para edad y sexo*

*(a) Los porcentajes se refieren al grado de cumplimiento de cada variable asociada.*

*PA: Presión arterial; CC: Circunferencia de cintura; ICT: Índice cintura talla; GC: Grasa corporal; PMLG: Peso de masa libre de grasa; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; HDL-Colesterol: Lipoproteína-Colesterol de Alta Densidad; HOMA-IR: Modelo de evaluación de homeostasis y resistencia a la insulina; QUICKI: Índice cuantitativo de validación de sensibilidad a la insulina; SMET: Síndrome metabólico; MHO: Obesidad metabólicamente sana.*

La **Tabla 8** muestra cómo se distribuye la MHO dentro de la población con obesidad entre las variables de estilo de vida estudiadas, sin encontrarse diferencias significativas entre sexos.

Tabla 8. Distribución de MHO dentro de la población de estudio								
	n = 265 (población total)				n = 61 (Población con obesidad)			
	Total	Hombres	Mujeres	P	Total	Hombres	Mujeres	P
<b>Criterio Internacional</b>	12,8%	12,5%	13,2%	0,861	55,7%	50%	64%	0,279
<b>HOMA-IR</b>	12,1%	13,9%	9,9%	0,323	52,5%	55,6%	48%	0,561
<b>Criterio Internacional + HOMA-IR</b>	9,4%	10,4%	8,3%	0,550	41%	41,7%	40%	0,896

*Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje)*

### Concordancia clínica entre los criterios diagnósticos de MHO

El mayor grado de concordancia se observó entre los criterios establecidos por HOMA-IR y el criterio combinado ( $k = 0,863$ ; IC 95%: 0,736–0,962;  $p < 0,001$ ), seguido del mostrado entre las definiciones del Criterio Internacional y el criterio combinado ( $k = 0,829$ ; IC 95%: 0,721–0,937;  $p < 0,001$ ), ocupando el último lugar la relación entre el Criterio Internacional y el criterio HOMA-IR ( $k = 0,723$  IC 95%: 0,595–0,852;  $p < 0,001$ ).

Finalmente, comparando los tres criterios se alcanzó un valor kappa de 0,650 (IC 95%: 0,498–0,803;  $p < 0,001$ ).

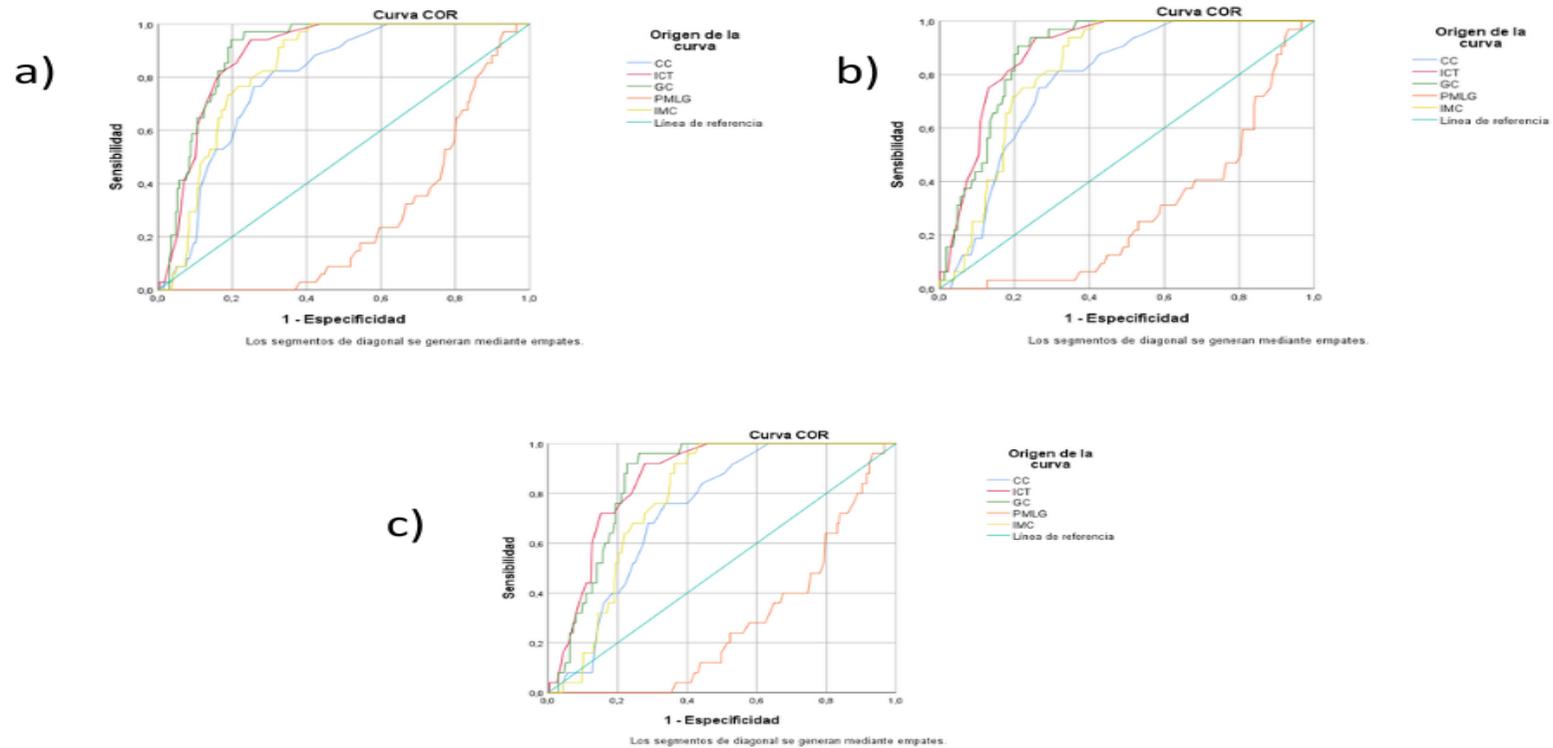
### Capacidad discriminante y de precisión diagnóstica.

El ICT fue el indicador con mayor capacidad discriminante para MHO en 2 de los 3 criterios analizados. Esta variable obtuvo el mismo punto de corte de 0,47 en los tres criterios, mostrando una sensibilidad entre 92% y 94% y una especificidad entre el 72% y el 75%, dependiendo del criterio utilizado. Estos datos se repiten para la CC, cuyo mejor punto de corte es idéntico para los tres criterios. Todos los valores están por debajo del límite para discriminar SMET según los criterios utilizados en el estudio (**Tabla 9, Fig. 9**).

**Tabla 9. Capacidad discriminante y precisión diagnóstica de los indicadores antropométricos para MHO y síndrome metabólico**

<b>Criterio Internacional</b>										
Variable	ABC	IC 95%	P	VC	Se	Esp	J	VPP	VPN	IV
CC (cm)	0,79	0,73-0,86	< 0,001	68,50	0,82	0,69	0,51	0,280	0,964	0,706
ICT	0,89	0,84-0,93	< 0,001	0,47	0,94	0,75	0,69	0,356	0,989	0,774
GC (%)	0,90	0,86-0,94	< 0,001	30,05	0,94	0,80	0,74	0,416	0,989	0,821
PMLG (kg)	0,27	0,20-0,33	< 0,001	25,75	0,97	0,07	0,04	0,134	0,940	0,186
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,84	0,79-0,89	< 0,001	20,25	0,97	0,62	0,59	0,273	0,993	0,663
<b>Criterio HOMA-IR</b>										
Variable	ABC	IC 95%	P	VC	Se	Esp	J	VPP	VPN	IV
CC (cm)	0,78	0,72-0,85	< 0,001	68,50	0,81	0,68	0,50	0,260	0,964	0,698
ICT	0,89	0,84-0,93	< 0,001	0,47	0,94	0,74	0,68	0,333	0,990	0,766
GC (%)	0,88	0,84-0,92	< 0,001	30,05	0,91	0,79	0,70	0,377	0,984	0,806
PMLG (kg)	0,29	0,21-0,37	< 0,001	25,75	0,97	0,07	0,04	0,126	0,941	0,178
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,82	0,77-0,87	< 0,001	20,58	0,94	0,66	0,59	0,273	0,987	0,689
<b>Combinación de Criterio Internacional y criterio HOMA-IR</b>										
Variable	ABC	IC 95%	P	VC	Se	Esp	J	VPP	VPN	IV
CC (cm)	0,73	0,66-0,81	< 0,001	68,50	0,76	0,66	0,42	0,190	0,964	0,672
ICT	0,86	0,81-0,91	< 0,001	0,47	0,92	0,72	0,64	0,256	0,989	0,740
GC (%)	0,85	0,81-0,90	< 0,001	29,2	0,96	0,74	0,70	0,280	0,994	0,761
PMLG (kg)	0,28	0,20-0,36	< 0,001	24,65	1	0,03	0,03	0,098	1	0,125
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,78	0,72-0,84	< 0,001	19,95	1	0,57	0,57	0,194	1	0,606
<b>Síndrome metabólico<sup>1</sup></b>										
Variable	ABC	IC 95%	P	VC	Se	Esp	J	VPP	VPN	IV
CC (cm)	0,96	0,93-1	< 0,001	75,50	1	0,81	0,81	0,170	1	0,815
ICT	0,90	0,85-0,96	< 0,001	0,50	1	0,79	0,79	0,156	1	0,796
GC (%)	0,86	0,78-0,94	< 0,001	31,05	0,89	0,75	0,64	0,113	0,995	0,757
PMLG (kg)	0,46	0,30-0,62	0,690	30,85	0,67	0,44	0,11	0,047	0,974	0,451
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,95	0,90-1	< 0,001	23	1	0,79	0,79	0,156	1	0,796

<sup>1</sup>NCEP-ATP III; ABC: Área bajo la curva; IC: Intervalo de confianza; VC: valor de corte; Se: sensibilidad; Esp: Especificidad; J: Índice de Youden; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IV: Índice de validez; CC: Circunferencia de cintura; ICT: Índice cintura talla; % GC: Porcentaje de grasa corporal; PMLG: Peso de masa libre de grasa; IMC: Índice de masa corporal.



*COR: Curva operador receptor; CC: Circunferencia de cintura; ICT: Índice cintura talla; GC: Grasa corporal; PMLG: Peso de masa libre de grasa; IMC: Índice de masa corporal.*

**Figura 9. Capacidad discriminante de indicadores antropométricos para MHO según diferentes criterios. a) Criterio Internacional, B) HOMA-IR; C) Combinación del Criterio Internacional y HOMA-IR.**

## 4.2.MHO en población laboral.

### Características de la muestra

De los 635 trabajadores, el 67,9% eran hombres, con edades comprendidas entre 22 a 66 años para el total de la población estudiada. Todas las variables antropométricas analizadas mostraron diferencias significativas en función del sexo (**Tabla 10**). En cuanto a la prevalencia de las patologías incluidas en el estudio, la HTA estuvo presente en 32,4% (IC 95%: 28,8–36,1%) de los trabajadores, DMT2 en 5,7% (IC 95%: 3,9–7,5 %), y SMET en 14,3 % (IC 95 %: 11,6–17,1 %). Todas las entidades clínicas estudiadas fueron más prevalentes en hombres que en mujeres ( $p < 0,01$ ). En cuanto a la MHO, la prevalencia varió según los criterios utilizados. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los tres criterios. Para el total de la muestra estudiada, la prevalencia de MHO fue de 6,6% según los criterios de Aguilar-Salinas, 9% para NCEP-ATP III y 6,3% para IDF. Entre los trabajadores con obesidad, la prevalencia fue de 37,8% para los criterios Aguilar-Salinas, 51,4% para NCEP-ATP III, y 36% para IDF.

**Tabla 10. Descripción de la muestra según variables de estudio.**

Variable	Total (n = 635)	Hombres (n = 431)	Mujeres (n = 204)	P
<b>Edad (Años)</b>	45,1 (8,8)	46,1 (8,9)	42,8 (8)	<0,001
<b>Actividad física</b>				
Sedentaria-ligera	197 (31)	123 (28,5)	74 (36,3)	0,049
Moderada-alta	438 (69)	308 (71,5)	130 (63,7)	0,049
<b>Hábito tabáquico</b>				
Fumador	182 (28,7)	117 (27,1)	65 (31,9)	0,220
No fumador	327 (51,5)	213 (49,4)	114 (55,9)	0,128
Ex fumador	126 (19,8)	101 (23,4)	25 (12,3)	< 0,01
<b>Consumo de alcohol</b>				
Abstemio-ligero	483 (76,1)	290 (67,3)	193 (94,6)	<0,001
Moderado-alto	152 (23,9)	141 (32,7)	11 (5,4)	<0,001
<b>Puesto de trabajo</b>				
Administrativo/oficios	267 (42)	113 (26,2)	154 (75,5)	<0,001
Seguridad	122 (18,9)	113 (26,2)	9 (4,4)	<0,001
Oficios	102 (16,1)	89 (20,6)	13 (6,4)	<0,001
Otros	144 (22,7)	116 (27)	28 (13,7)	<0,001
<b>GC (%)</b>	29,1 (6,6)	27,4 (5,4)	32,8 (7,2)	<0,001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,5 (4,2)	27,4 (3,9)	24,8 (4,2)	<0,001
<b>Obesidad</b>	111 (17,5)	91 (21,1)	20 (9,8)	<0,001
<b>CC (cm)</b>	87,8 (12,2)	92,8 (10,1)	77,1 (9,1)	<0,001
<b>ÍCC</b>	0,88 (0,09)	0,92 (0,06)	0,79 (0,06)	<0,001
<b>ICT</b>	0,52 (0,07)	0,54 (0,06)	0,48 (0,06)	<0,001
<b>DMT2 (%)</b>	36 (5,7)	32 (7,4)	4 (2)	<0,01
<b>HTA (%)</b>	206 (32,4)	173 (40,1)	33 (16,2)	<0,001
<b>GBA (mg/dL)</b>	96,7 (19,4)	99,6 (21,5)	90,5 (11,8)	<0,001
<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	56,6 (14,7)	53,3 (12,8)	63,8 (15,8)	<0,001
<b>TG (mg/dL)</b>	118 (77,2)	131,2 (85,3)	90,3 (45,2)	<0,001
<b>SMET (%)</b>	91 (14,4%)	75 (17,5)	16 (7,9)	<0,01
<b>MHO (%)</b>				
Aguilar – Salinas	42 (6,6)	34 (7,9)	8 (3,9)	0,060
NCEP – ATP III	57 (9)	45 (10,4)	12 (5,9)	0,061
IDF	40 (6,3)	29 (6,7)	11 (5,4)	0,517

*Variables cuantitativas: Mediana (desviación estándar)*

*Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje)*

*CC: circunferencia de la cintura; DMT2: Diabetes mellitus tipo 2; GBA: Glucemia basal en ayunas; GC: Grasa corporal; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; HTA: Hipertensión arterial; ICC: Índice cintura cadera; ICT: Índice cintura talla; IMC: Índice de Masa Corporal; MHO: Obesidad metabólicamente sana; SMET: Síndrome metabólico; TG: Triglicéridos.*

**La Tabla 11** muestra cómo se distribuye la MHO entre las variables de estilo de vida estudiadas, sin diferencias significativas entre las mismas.

**Tabla 11. Distribución del MHO según las variables identificadas en el estudio.**

Variable	Aguilar-Salinas n (%)	NCEP-ATP III n (%)	IDF n (%)	$p_1^*$	$p_2^*$	$p_3^*$
<b>Actividad física</b>						
Sedentaria-ligera	18 (42,9)	22 (38,6)	19 (47,5)	0,669	0,382	0,673
Moderada-alta	24 (57,1)	35 (61,4)	21 (52,5)	0,669	0,382	0,673
<b>Hábito tabáquico</b>						
Fumador	12 (28,6)	12 (21,1)	8 (20)	0,388	0,900	0,366
No fumador	16 (38,1)	25 (43,9)	19 (47,5)	0,565	0,723	0,389
Ex fumador	14 (33,3)	20 (35,1)	13 (32,5)	0,856	0,791	0,936
<b>Consumo de alcohol</b>						
Abstemio-ligero	26 (61,9)	38 (66,7)	30 (75)	0,624	0,378	0,203
Moderado-alto	16 (38,1)	19 (33,3)	10 (25)	0,624	0,378	0,203
<b>Puesto de trabajo</b>						
Administrativo/oficinas	10 (23,8)	16 (28,1)	15 (37,5)	0,634	0,327	0,178
Seguridad	9 (21,4)	14 (24,6)	7 (17,5)	0,715	0,406	0,654
Oficios	10 (23,8)	13 (22,8)	7 (17,5)	0,907	0,525	0,481
Otros	13 (31)	14 (24,6)	11 (27,5)	0,480	0,745	0,731

*Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje de trabajadores con MHO para cada criterio en cada categoría de las variables de estudio)*

*$p_1^*$ : valor p de comparación para Aguilar-Salinas / NCEP-ATP III;  $p_2^*$ : valor p de comparación para NCEP-ATP III / IDF;  $p_3^*$ : valor p de comparación para Aguilar Salinas / IDF*

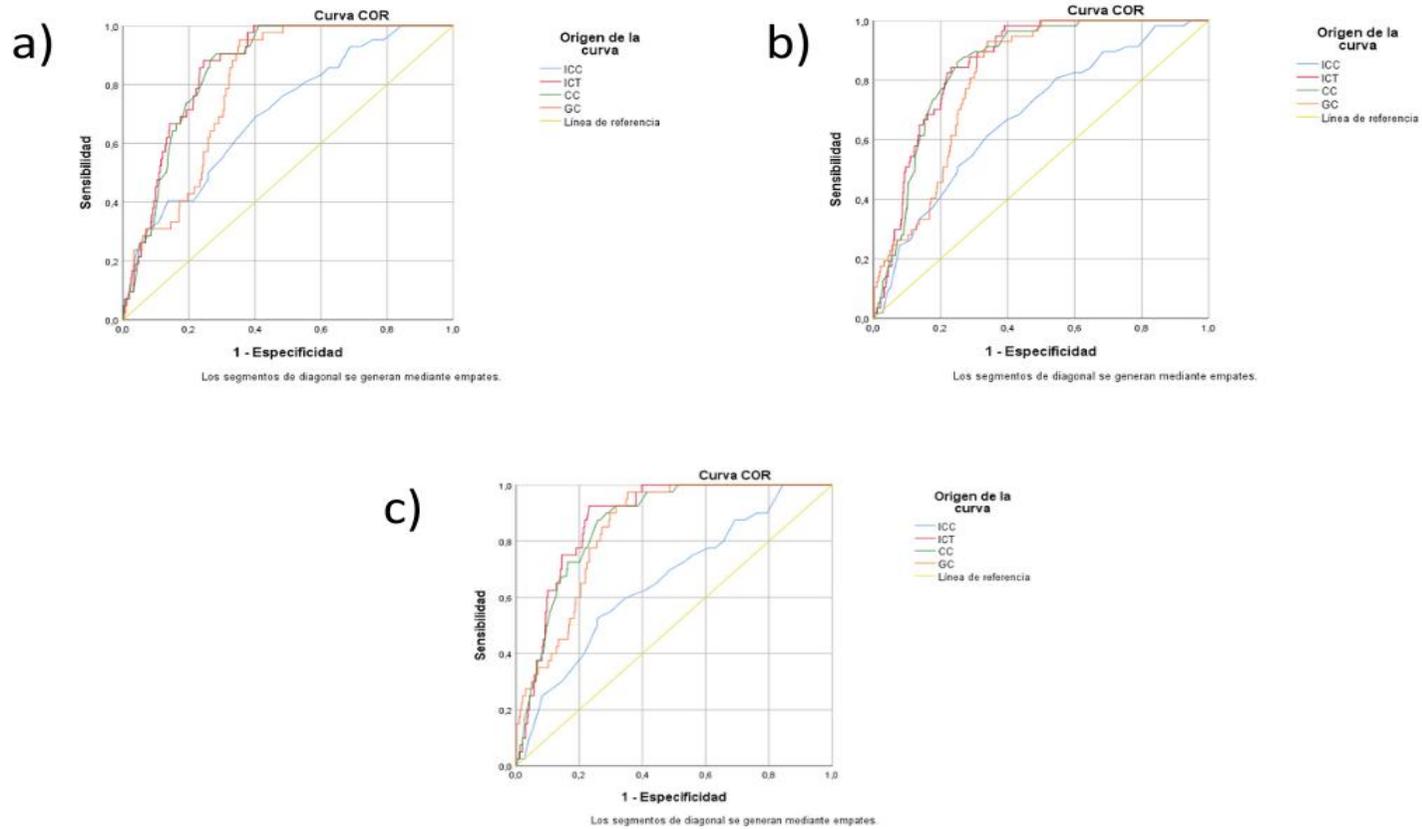
#### Concordancia clínica entre criterios diagnósticos de MHO

El mayor grado de concordancia se observó entre los criterios establecidos por la IDF y NCEP-ATP III ( $k = 0,811$ ; IC 95%: 0,724–0,898;  $p < 0,001$ ), seguido por los mostrados por las definiciones NCEP ATP III y Aguilar-Salinas ( $k = 0,617$ ; IC 95%: 0,500-0,730;  $p < 0,001$ ), y Aguilar-Salinas y la IDF ( $k = 0,557$  IC 95%: 0,424-0,690;  $p < 0,001$ ).

Finalmente, la comparación de los tres criterios alcanzó un valor kappa de 0,666 (IC 95%: 0,579-0,753;  $p < 0,001$ ).

#### Capacidad discriminante y exactitud diagnóstica

El ICT fue el indicador con mayor capacidad discriminante para MHO, con un punto de corte de 0,55. Según los criterios utilizados, mostró una sensibilidad entre un 84% y 93 % y una especificidad entre el 76% y el 77 % (**Figura 10, Tabla 12**).



*COR: Curva operador receptor; ICC: Índice cintura cadera; ICT: Índice cintura talla; CC: Circunferencia de cintura; GC: Grasa corporal*

**Figura 10. Capacidad discriminante de los indicadores antropométricos para la MHO según diferentes criterios. a: Aguilar - Salinas, b: NCEP-ATP III; c:**

**IDF**

**Tabla 12. Capacidad discriminante y precisión diagnóstica de los indicadores antropométricos para MHO.**

<b>Criterios IDF</b>										
<b>Variable</b>	<b>ABC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>	<b>VC</b>	<b>Se</b>	<b>Esp</b>	<b>J</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>IV</b>
<b>ICC</b>	0,66	0,57-0,74	< 0,01	0,93	0,53	0,74	0,27	0,122	0,958	0,730
<b>ICT</b>	0,88	0,84-0,92	< 0,001	0,55	0,93	0,77	0,69	0,211	0,994	0,778
<b>CC (cm)</b>	0,87	0,83-0,91	< 0,001	94,90	0,88	0,74	0,62	0,186	0,989	0,751
<b>GC (%)</b>	0,84	0,80-0,89	< 0,001	30,12	0,98	0,65	0,62	0,156	0,997	0,666

<b>Criterios NCEP-ATP III</b>										
<b>Variable</b>	<b>ABC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>	<b>VC</b>	<b>Se</b>	<b>Esp</b>	<b>J</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>IV</b>
<b>ICC</b>	0,68	0,61-0,75	< 0,001	0,92	0,61	0,66	0,28	0,154	0,945	0,657
<b>ICT</b>	0,86	0,82-0,89	< 0,001	0,55	0,84	0,77	0,61	0,264	0,980	0,775
<b>CC (cm)</b>	0,85	0,81-0,89	< 0,001	94,25	0,86	0,75	0,61	0,254	0,982	0,760
<b>GC (%)</b>	0,81	0,77-0,85	< 0,001	30,12	0,93	0,66	0,59	0,213	0,990	0,683

<b>Criterios Aguilar-Salinas</b>										
<b>Variable</b>	<b>ABC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>	<b>VC</b>	<b>Se</b>	<b>Esp</b>	<b>J</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>IV</b>
<b>ICC</b>	0,70	0,63-0,78	< 0,001	0,91	0,69	0,60	0,29	0,109	0,964	0,604
<b>ICT</b>	0,86	0,82-0,90	< 0,001	0,55	0,88	0,76	0,64	0,203	0,989	0,763
<b>CC (cm)</b>	0,85	0,82-0,89	< 0,001	93,85	0,91	0,72	0,62	0,185	0,991	0,730
<b>GC (%)</b>	0,80	0,75-0,84	< 0,001	30,12	0,95	0,65	0,60	0,161	0,995	0,667

*ABC: Área bajo la curva; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; VC: Valor de corte; Se: Sensibilidad; Esp: Especificidad; J: Índice de Youden; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IV%: Índice de validez; ICC: Índice cintura-cadera; ICT: Índice cintura-talla; CC: Circunferencia de la cintura; GC (%): Porcentaje de grasa corporal; NCEP-ATP III: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, Panel III de Tratamiento para Adultos; IDF: Federación Internacional de Diabetes*

Los resultados mostrados en la **Tabla 13** indican que la capacidad diagnóstica con su mejor punto de corte para el ICT permanece constante en los tres criterios de MHO utilizados, así como para el diagnóstico de SMET según la definición armonizada. Se observó una diferencia considerable en el VPP, creciendo este valor con el incremento en la prevalencia de la entidad clínica estudiada.

**Tabla 13. Comparación de la bondad del ajuste y la precisión diagnóstica del índice cintura talla y el porcentaje de grasa corporal para el SMET y la MHO.**

Entidad clínica	ABC (IC 95%)	VC	Se	Esp	J	VPP	VPN	IV	RVP	RVN
<b>SMET</b>										
ICT	0,89 (0,86 -0,93)	0,55	0,857	0,82	0,68	0,443	0,971	0,824	4,7	0,17
% GC	0,81 (0,77-0,85)	30,37	0,835	0,71	0,54	0,323	0,962	0,724	2,8	0,23
<b>Aguilar-Salinas</b>										
ICT	0,86 (0,82 –0,90)	0,55	0,88	0,76	0,64	0,203	0,989	0,763	3,6	0,16
% GC	0,80 (0,75-0,84)	30,12	0,95	0,65	0,60	0,161	0,995	0,667	2,7	0,07
<b>NCEP-ATPIII</b>										
ICT	0,86 (0,82 – 0,89)	0,55	0,84	0,77	0,61	0,264	0,980	0,775	3,6	0,21
% GC	0,81 (0,77-0,85)	30,12	0,93	0,66	0,59	0,213	0,990	0,683	2,7	0,11
<b>IDF</b>										
ICT	0,88 (0,84 – 0,92)	0,55	0,93	0,77	0,69	0,211	0,994	0,778	4	0,10
% GC	0,84 (0,80-0,89)	30,12	0,98	0,65	0,62	0,156	0,997	0,666	2,7	0,04

ABC: Área bajo la curva; VC: Valor de corte; Se: Sensibilidad; Esp: Especificidad; J: Índice de Youden; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IV: Índice de validez; RVP: Razón de verosimilitud positiva; RVN: Razón de verosimilitud negativa; NCEP-ATP III: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, Panel III de Tratamiento para Adultos; IDF: Federación Internacional de Diabetes; ICT: Índice cintura-talla; % GC: Porcentaje de grasa corporal.

### 4.3.MHO y función pulmonar en población laboral.

#### Características de la muestra

La edad media de los participantes fue de 43,7 años (IC 95%: 43,2–44,2), siendo el rango de 18 a 67 años. De los 1860 trabajadores, el 51,3% fueron mujeres.

Todas las variables antropométricas analizadas, excepto la CCA, mostraron diferencias significativas en función del sexo (**Tabla 14**). En cuanto a la prevalencia de las enfermedades incluidas en el estudio, la HTA estuvo presente en el 19,2% (IC 95%: 17,4–21,1) de los participantes, la obesidad en el 22,6% (IC 95%: 20,7–24,6), la DMT2 en el 5,3% (IC 95%: 4,3–6,4%), observándose diferencias entre hombres y mujeres en todas las proporciones.

Por otra parte, el 71,4% (IC 95%: 69,3–73,5) tenía MHNO; el 12% (IC 95%: 10,5–13,6) MUO; el 10,6% (IC 95%: 9,2–12,1) MHO y el 6% (IC 95%: 4,9–7,1) MUNO. En el caso del MHO, se observó una mayor proporción de mujeres que de hombres con esta condición.

**Tabla 14. Descripción de la muestra según variables de estudio en función del sexo de los sujetos.**

Variable	Total (n = 1860)	Mujeres (n = 954) (51,3%)	Hombres (n = 906) (48,7%)	p
<b>Edad (años)</b>	43,7 (DE 10,8)	41,7 (DE 10,4)	45,8 (DE 10,8)	<0,001
<b>Actividad física</b>				
Ligera (%)	124 (6,7%)	60 (6,3%)	64 (7,1%)	= 0,250
Moderada (%)	470 (25,3%)	228 (23,9%)	242 (26,7%)	
Intensa (%)	1266 (68,1%)	666 (69,8%)	600 (66,2%)	
<b>Hábito tabáquico</b>				
No fumador (%)	907 (48,8%)	446 (46,8%)	461 (50,9%)	< 0,001
Exfumador (%)	314 (16,9%)	126 (13,2%)	188 (20,8%)	
Fumador (%)	637 (34,2%)	381 (39,9%)	256 (28,3%)	
<b>CC (cm)</b>	89,5 (DE 14,1)	84,4 (DE 13,6)	94,8 (DE 12,7)	< 0,001
<b>Altura (cm)</b>	167,8 (DE 9,4)	161,2 (DE 6,2)	174,8 (DE 6,8)	< 0,001
<b>Peso (kg)</b>	75,5 (DE 17,2)	68,4 (DE 15,8)	83,1 (DE 15,4)	< 0,001
<b>IMC</b>	26,7 (DE 5,4)	26,3 (DE 6)	27,2 (DE 4,7)	< 0,01
Infrapeso (%)	39 (2,1%)	31 (3,2%)	8 (0,9%)	< 0,001
Normopeso (%)	748 (40,2%)	446 (46,8%)	302 (33,3%)	
Sobrepeso (%)	651 (35%)	257 (26,9%)	394 (43,5%)	
Obesidad (%)	420 (22,6%)	219 (23%)	201 (22,2%)	
<b>CCA (cm)</b>	102,7 (DE 10,1)	103 (DE 11,5)	102 (DE 8,5)	= 0,211
<b>ICC</b>	0,87 (DE 0,1)	0,82 (DE 0,09)	0,92 (DE 0,08)	< 0,001
<b>ICT</b>	0,53 (DE 0,08)	0,52 (DE 0,09)	0,54 (DE 0,07)	< 0,001
<b>GC (%)</b>	31,5 (DE 8,5)	35,8 (DE 7,8)	26,9 (DE 6,5)	< 0,001
<b>GBA (mg/dl)</b>	99,6 (DE 28)	98,7 (DE 28,7)	100,6 (DE 27,3)	= 0,135
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	63,2 (DE 14,5)	66,6 (DE 14,7)	59,7 (DE 13,4)	< 0,001
<b>TG (mg/dl)</b>	108,3 (DE 68,6)	96,4 (DE 54,4)	120,8 (DE 79)	< 0,001
<b>HTA (%)</b>	357 (19,2%)	118 (12,4%)	239 (26,4%)	< 0,001
<b>DMT2 (%)</b>	99 (5,3%)	38 (4%)	61 (6,7%)	< 0,01
<b>Edad pulmonar (años)</b>	50,9 (DE 20,4)	47,7 (DE 16,6)	54,2 (DE 23,3)	< 0,001
<b>Disfunción pulmonar</b>				
Restictiva (%)	243 (13,1%)	119 (12,9%)	124 (13,8%)	0,06
Obstructiva (%)	161 (8,7%)	74 (8,1%)	87 (9,7%)	
Mixta (%)	57 (3,1%)	18 (2%)	39 (4,3%)	
<b>MHNO (%)</b>	1329 (71,4%)	686 (71,9%)	643 (71%)	0,655
<b>MHO (%)</b>	197 (10,6 %)	115(12,1%)	82 (9,1%)	< 0,05
<b>MUNO (%)</b>	111 (6%)	49 (5,1%)	62 (6,8%)	0,120
<b>MUO (%)</b>	223 (12%)	104 (10,9%)	119 (13,1%)	0,138

Variables cuantitativas: Mediana (desviación estándar)

Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje)

IMC: Índice de Masa Corporal; %GC: Porcentaje de grasa corporal; CC: circunferencia de la cintura; CCA: Circunferencia cadera; ICC: Índice cintura-cadera; ICT: Índice cintura-talla; HTA: Hipertensión arterial; MHNO: No obesidad metabólicamente sana; MHO: Obesidad Metabólicamente Sana; MUNO: No obesidad metabólicamente insana; MUO: Obesidad metabólicamente insana

En la **Tabla 15** se observa la relación significativa entre la mayoría de las variables analizadas y los fenotipos de salud metabólica y obesidad. En el caso de la actividad física, aunque hay una mayor proporción de actividad física intensa entre los fenotipos sin problemas metabólicos, las diferencias no son significativas ( $p = 0,114$ ).

En el caso de la función pulmonar, los resultados evidencian que el fenotipo de salud metabólica y obesidad se asocia con la edad de los pulmones ( $p < 0,001$ ). De forma concreta, se observa que la edad pulmonar es significativamente mayor en los grupos con alteraciones metabólicas cuando se comparan con los grupos sin alteraciones metabólicas, independientemente de la presencia de obesidad. En las comparaciones dos a dos, el análisis post hoc obtuvo: MHO vs. MUO ( $p < 0,001$ ), MHO vs. MUNO ( $p < 0,001$ ), MHNO vs. MUO ( $p < 0,001$ ) y MHNO vs. MUNO ( $p < 0,001$ ). No obstante, cuando se comparan los grupos que sólo se diferencian en la presencia de obesidad (MHO vs. MHNO y MUO vs. MUNO), la asociación entre variables desaparece ( $p = 1,000$ ) (**Tabla 15**). Estos resultados, incluyendo las comparaciones dos a dos, se mantuvieron constantes cuando el análisis se ajustó en función de la edad cronológica (**Tabla 16**).

Por su parte, la diferencia entre la edad pulmonar y la edad cronológica también se relaciona significativamente con los fenotipos de salud metabólica ( $p < 0,001$ ). Aunque se mantienen en la mayoría de las asociaciones dos a dos, en este caso no existe entre la MHO y la MUNO ( $p = 0,164$ ) (**Tabla 15**). Sin embargo, cuando los resultados se ajustan en función de la edad cronológica, se mantiene la misma tendencia evidenciada anteriormente; es decir la diferencia entre la edad pulmonar y la edad cronológica es significativamente mayor en los fenotipos con problemas metabólicos cuando se comparan con los fenotipos sin problemas, independientemente de la presencia de obesidad: MHO vs. MUO ( $p < 0,001$ ), MHO vs. MUNO ( $p < 0,001$ ), MHNO vs. MUO ( $p < 0,001$ ) y MHNO vs. MUNO ( $p < 0,001$ ); pero no cuando sólo se diferencia en la presencia de obesidad (MHO vs. MHNO;  $p = 0,657$  y MUO vs. MUNO;  $p = 0,964$ ) (**Tabla 16**).

**Tabla 15. Descripción de la muestra según variables de estudio en función del fenotipo metabólico-obesidad.**

Variable	MHNO (n= 1329) (71,4%)	MHO (n = 197) (10,6%)	MUNO (n =111) (6 %)	MUO (n= 223) (12 %)	p
<b>Edad (años)</b>	42,8 (DE 10,8)	41,7 (DE 10,6)	50,4 (DE 8,8)	47,7 (DE 9,7)	< 0,001
<b>Sexo (femenino)</b>	686 (51,6%)	115 (58,4%)	49 (44,1%)	104 (46,6%)	< 0,05
<b>Actividad física</b>					
Ligera (%)	82 (6,2%)	13 (6,6%)	9 (8,1%)	20 (9%)	
Moderada (%)	337 (25,4%)	37 (18,8%)	32 (28,8%)	64 (28,7%)	0,114
Intensa (%)	910(68,5%)	147 (74,6%)	70 (63,1%)	139 (62,3%)	
<b>Hábito tabáquico</b>					
No fumador (%)	670 (50,5%)	104 (52,8%)	37 (33,3%)	96 (43,2%)	
Exfumador (%)	209 (15,7%)	30 (15,2%)	26 (23,4%)	49 (22,1%)	< 0,01
Fumador (%)	449 (33,8%)	63 (32%)	48 (43,2%)	77 (34,7%)	
<b>CC (cm)</b>	83,5 (DE 10,1)	103,4 (DE 10,7)	97,2 (DE 7,5)	109,5 (DE 10,8)	< 0,001
<b>Altura (cm)</b>	168,1 (DE 9,4)	166,7 (DE 8,8)	168,9 (DE 8,6)	166,8 (DE 9,7)	< 0,05
<b>Peso (kg)</b>	68,8 (DE 12,4)	94,1 (DE 15,1)	78,5 (DE 10,3)	97,6 (DE 15,8)	< 0,001
<b>IMC</b>	24,2 (DE 3)	33,8 (DE 4,4)	27,4 (DE 2,2)	35 (DE 4,5)	< 0,001
<b>Infrapeso (%)</b>	39 (2,9%)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0 %)	
<b>Normopeso (%)</b>	733 (55,2%)	0 (0 %)	15 (13,5%)	0 (0%)	< 0,001
<b>Sobrepeso (%)</b>	555 (41,8%)	0 (0 %)	96 (86,5%)	0 (0%)	
<b>Obesidad (%)</b>	0 (0 %)	197 (100%)	0 (%)	223 (100 %)	
<b>CCA (cm)</b>	98,8 (DE 7)	115,2 (DE 8,8)	102,5 (DE 5,5)	115(DE 10,6)	< 0,001
<b>ICC</b>	0,8 (DE 0,1)	0,9 (DE 0,1)	0,9 (DE 0,1)	1 (DE 0,1)	< 0,001
<b>ICT</b>	0,5 (DE 0,1)	0,6 (DE 0,1)	0,6 (DE 0,03)	0,7 (DE 0,1)	< 0,001
<b>PG (%)</b>	28,3 (DE 6,3)	40,3 (DE 7,5)	33,1 (DE 5,5)	41,9 (DE 7,9)	< 0,001
<b>GBA (mg/dl)</b>	95,2 (DE 19,8)	94,5 (DE 11,5)	114,8 (DE 45,4)	122,8 (DE 47,9)	< 0,001
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	65,9 (DE 14,2)	59,6 (DE 12,1)	56,9 (DE 15,1)	53,7 (DE 12)	< 0,001
<b>TG (mg/dl)</b>	92,7 (DE 49,1)	100,8 (DE 43,5)	178,2 (DE 92,8)	173,2 (DE 103,9)	< 0,001
<b>HTA (%)</b>	147 (11,1%)	38 (19,3%)	58 (52,3%)	114 (51,1%)	< 0,001
<b>DMT2</b>	29 (2,2%)	3 (1,5 %)	13 (11,7%)	54 (24,2%)	< 0,001
<b>Edad pulmonar (años)</b>	44,8 (DE15,8)	44,6 (DE 15,9)	57,6 (DE 17,1)	55,2 (DE 17,5)	< 0,001
<b>Diferencia de la edad pulmonar y edad cronológica (años)</b>	1,9 (DE 14,6)	2,8 (DE 15,4)	6,7 (DE 15)	7,8 (DE 16)	<0,001
<b>Disfunción pulmonar</b>					
<b>Restrictiva</b>	141 (49,1%)	27 (65,9%)	20 (44,4%)	55(62,5%)	
<b>Obstructiva</b>	115 (40,1%)	12 (29,3%)	15 (33,3%)	19 (21,6%)	< 0,01
<b>Mixta</b>	31 (10,8%)	2 (4,9%)	10 (22,2%)	14 (15,9%)	

Variables cuantitativas: Mediana (desviación estándar)

Variables cualitativas: frecuencia (porcentaje)

IMC: Índice de Masa Corporal; GC (%): Porcentaje grasa corporal; CC: circunferencia de la cintura; CCA: Circunferencia de la cadera; ICC: Índice cintura-cadera; ICT: Índice cintura-talla; HTA: Hipertensión arterial; MHNO: No obesidad metabólicamente sana; MHO: Obesidad metabólicamente Sana; MUNO: No obesidad metabólicamente insana; MUO: Obesidad metabólicamente insana

Tabla 16. Medias ajustadas de valores de edad pulmonar en el grupo de estudio clasificados por salud metabólica y estado de obesidad por ANCOVA								
Categorías	Variable edad pulmonar				Diferencia entre la edad pulmonar y edad cronológica			
	Media (EE)	R <sup>2</sup> ajustada	Tamaño del efecto	P	Media (EE)	R <sup>2</sup> ajustada	Tamaño del efecto	P
MHNO	45,4 (0,4)	0,245	Referencia	–	5,1 (0,51)	0,06	Referencia	–
MHO	45,9 (1)		0	0,657	6,4 (1,3)		0	0,355
MUNO	52,9 (1,4)		0,014	< 0,001	14,9 (1,8)		0,015	< 0,001
MUO	52,8 (1)		0,025	< 0,001	15,9 (1,3)		0,034	< 0,001

Los datos son presentados con la media y el error estándar. El modelo multivariable fue ajustado para edad cronológica. MHNO: No obesidad metabólicamente sana; MHO: Obesidad metabólicamente sana; MUNO: No obesidad metabólicamente insana; MUO: Obesidad metabólicamente insana.

Los indicadores antropométricos habitualmente utilizados en el diagnóstico y estadiaje de la obesidad presentaron valores inferiores en los sujetos MHO respecto a sus contrapartes MUO (**Tabla 17**), excepto para la CCA cuyo resultado fue prácticamente similar (+0,04,  $p = 1$ ). Los sujetos MHO presentaron significativamente ( $p < 0,001$ ) un menor peso corporal, CC, ICC, ICT e IMC que los sujetos MUO, mientras que en el caso del % PG las diferencias entre ambos fenotipos no fueron significativas ( $p = 0,081$ ).

<b>Tabla 17. Diferencia de medias para variables antropométricas entre MHO y MUO.</b>		
<b>Variable</b>	<b>Diferencia entre medias MHO vs MUO (EE)</b>	<b>P</b>
<b>Peso</b>	- 3,5 (1,3)	= 0,034
<b>IMC</b>	- 1,23 (3,3)	= 0,001
<b>CC</b>	- 6,13 (1)	< 0,001
<b>CCA</b>	+ 0,04 (0,8)	= 1
<b>ICC</b>	- 0,054 (0,01)	< 0,001
<b>ICT</b>	- 0,036 (0,01)	< 0,001
<b>% GC</b>	- 1,6 (0,64)	= 0,081

*Datos presentados con la media y error estándar. Valor p obtenido por ANOVA (análisis post hoc con prueba de Bonferroni) MHO: Obesidad metabólicamente sana; MUO: Obesidad metabólicamente insana; CC: Circunferencia cintura; CCA: Circunferencia cadera; IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura cadera; ICT: Índice cintura talla; % GC: porcentaje de grasa corporal.*

En el análisis cardiometabólico (**Tabla 18**), los sujetos MHO presentaron de manera significativa unas cifras de GBA, TG y colesterol HDL más saludables que las categorías metabólicamente insanas MUO y MUNO ( $p < 0,001$ ), excepto para la comparativa MHO vs MUNO del colesterol HDL cuyos resultados no fueron significativos ( $p = 0,558$ ).

<b>Tabla 18. Diferencia de medias para variables cardiometabólicas entre MHO y MUO/MUNO.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Diferencia entre medias MHO vs MUO (EE)</b>	<b>P</b>	<b>Diferencia entre medias MHO vs MUNO (EE)</b>	<b>p</b>
<b>PAS</b>	- 15,5 (1,5)	< 0,001	- 14,9 (1,9)	< 0,001
<b>PAD</b>	- 8,8 (0,9)	< 0,001	- 6,8 (1,1)	< 0,001
<b>GBA</b>	- 28,3 (2,6)	< 0,001	- 20,4 (3,1)	< 0,001
<b>Colesterol HDL</b>	+ 6 (1,3)	< 0,001	+ 2,7 (1,6)	= 0,558
<b>TG</b>	- 72,4 (6)	< 0,001	- 77,4 (7,2)	< 0,001

*Datos presentados con la media y error estándar. Valor p obtenido por ANOVA (análisis post hoc con prueba de Bonferroni) MHO: Obesidad metabólicamente sana; MUO: Obesidad metabólicamente insana; MUNO: No obesidad metabólicamente insana; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; GBA: Glucosa basal en ayunas; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; TG: Triglicéridos.*

La regresión lineal múltiple (**Tabla 19**) mostró que el IMC ( $\beta=0,209$ ;  $t=3,240$ ;  $p = 0,001$ ) y la CC ( $\beta=0,164$ ;  $t= 6,243$ ;  $p < 0,001$ ) fueron las variables relacionadas con los fenotipos de salud metabólica y obesidad que más se asociaron con la edad pulmonar. En lo que las categorías fenotípicas se refieren, se observó que las únicas categorías que se asociaban con un mayor envejecimiento pulmonar fueron las metabólicamente insanas [MUNO ( $\beta=6,6$ ;  $t=4,5$ ;  $p < 0,001$ ); y MUO ( $\beta=7,1$ ;  $t=6,7$ ;  $p < 0,001$ )], con respecto al MHNO. En este análisis, presentar sólo obesidad (MHO) no se asoció con mayor edad pulmonar con respecto a no presentarla (MHNO). En resumen, con respecto al MHNO, el MUNO supone un envejecimiento de 6,6 años y el MUO 7,1 años ( $p < 0,001$ ).

Tabla 19. Regresión lineal múltiple para la edad pulmonar.						
Variable	$\beta$	IC 95% para $\beta$	$\beta$ Estandarizada	t	R <sup>2</sup> ajustado	P
IMC	0,209	0,081-0,328	0,066	3,240	0,256	0,001
CC	0,164	0,112-0,216	0,139	6,243	0,268	< 0,001
GBA	0,078	0,054-0,102	0,132	6,491	0,269	< 0,001
Colesterol HDL	-0,102	(-0,149) - (-0,54)	-0,88	-4,165	0,259	< 0,001
TG	0,039	0,029-0,049	0,161	7,787	0,276	< 0,001
Obesidad	3,446	1,861-5,031	0,087	4,264	0,260	< 0,001
HTA	3,702	1,926-5,478	0,086	4,088	0,259	< 0,001
DMT2	8,906	5,937-11,875	0,120	5,883	0,266	< 0,001
<b>Fenotipo obesidad-metabólico</b>						
MHNO	1 (Ref.)	-	-	-	0,275	-
MHO	0,662	(-1,5, 2,8)	0,012	0,6		0,591
MUNO	6,6	3,7 – 9,4	0,09	4,5		< 0,001
MUO	7,1	5 – 9,1	0,14	6,7		< 0,001

*Modelo ajustado por: edad, hábito tabáquico, sexo y actividad física (dicotomizada: ligera y activa [moderada e intensa]). IMC: Índice de masa corporal; CC: Circunferencia de cintura; GBA: Glucosa basal en ayunas; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; TG: Triglicéridos; HTA: Hipertensión arterial; DMT2: Diabetes mellitus tipo 2; MHNO: No obesidad metabólicamente sana; MHO: Obesidad metabólicamente sana; MUNO: No obesidad metabólicamente insana; MUO: Obesidad metabólicamente insana.*

En relación con los patrones patológicos (**Tabla 20**), el MUNO y el MUO se asociaron significativamente con el patrón restrictivo con respecto al grupo de referencia (MHNO). Por otra parte, no se observó ninguna asociación significativa entre los fenotipos y el patrón obstructivo. En el patrón mixto, los hallazgos muestran que tener alteraciones metabólicas, en presencia o ausencia de obesidad, se relaciona con este tipo de disfuncionalidad pulmonar, aunque en el caso fenotipo MUO esta relación no fue significativa ( $p = 0,052$ ). En ningún caso estudiado, tener obesidad sin alteración metabólica se asoció significativamente con la presencia de algún patrón disfuncional.

<b>Tabla 20. Regresión logística binaria para patrones de enfermedad pulmonar según estado metabólico y obesidad</b>			
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Patrón restrictivo</b>			
MHNO	1 (Referencia)		
MHO	1,33	0,86 – 2,10	=0,210
MUNO	1,93	1,10 – 3,30	<0,001
MUO	2,91	2,00 – 4,20	<0,001
<b>Patrón obstructivo</b>			
MHNO	1 (Referencia)		
MHO	0,72	0,39 – 1,34	=0,300
MUNO	1,20	0,64 – 2,1	=0,620
MUO	0,79	0,47 – 1,33	=0,370
<b>Patrón mixto</b>			
MHNO	1 (Referencia)		
MHO	0,47	0,11 – 1,99	= 0,302
MUNO	2,40	1,10 – 5,00	= 0,028
MUO	1,94	0,99 – 3,80	= 0,052
<i>Modelo ajustado por: edad, hábito tabáquico, sexo y actividad física (dicotomizada: ligera y activa [moderada e intensa]). IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; MHNO: No obesidad metabólicamente sana; MHO: Obesidad metabólicamente sana; MUNO: No obesidad metabólicamente insana; MUO: Obesidad metabólicamente insana.</i>			

# 5. DISCUSIÓN.

A lo largo de los siguientes apartados se han comparado los resultados de la presente investigación frente a los obtenidos por otros autores en la misma materia, y se han discutido los hallazgos. Esta tarea no ha resultado sencilla dado el escaso número de trabajos de investigación sobre MHO, especialmente en el ámbito de la población laboral.

En los distintos apartados se han presentado las prevalencias de MHO alcanzadas en las distintas poblaciones de estudio mediante los diversos criterios empleados en su cálculo, y se ha analizado el grado de acuerdo alcanzado entre los criterios utilizados. De la misma manera se ha establecido cuáles han sido los mejores indicadores antropométricos mostrados para discriminar MHO como SMET.

También desde la óptica de la función pulmonar se ha abordado la asociación de la edad pulmonar con los diversos fenotipos de salud metabólica y obesidad, asociación que también se ha llevado a cabo respecto a los principales tipos de disfunciones pulmonares.

Finalmente, se ha evaluado el fenómeno de la RI en la población infantil y juvenil, especialmente en lo referido al impacto de los estadios puberales y en los cambios que acompañan a esta condición a nivel madurativo, hormonal, etc., todos ellos con impacto sobre la glucemia e insulinemia.

## **5.1.MHO en población infantil y juvenil.**

Este estudio ha tenido como objetivo determinar la prevalencia de MHO a través de diferentes criterios diagnósticos, evaluando su concordancia clínica. Además, se ha determinado la capacidad de discriminación de diversas variables antropométricas relativas a esta entidad clínica.

El estudio encontró una prevalencia de obesidad sin diferencias entre sexos, en una proporción similar (23,3%) a la encontrada en el estudio ALADINO-2019 entre 16.665 escolares españoles de 6 a 9 años, en este último caso, con diferencias significativas entre niños y niñas (5).

En cuanto a MHO, la población de estudio mostró diferentes prevalencias en función del criterio diagnóstico utilizado respecto a otros autores. Por ejemplo, se encontró una prevalencia del

20,9% en un estudio con población israelí (58); un estudio con población española, también siguiendo el Criterio Internacional, estimó una prevalencia de 37,6% (91); y un estudio en población coreana encontró una proporción del 53% (207). Sin embargo, este último trabajo incluyó sujetos con sobrepeso y no solo sujetos con obesidad. Finalmente, un estudio en adolescentes caucásicos mostró una prevalencia del 69% (162).

Una posible explicación para esta fluctuación de la prevalencia puede encontrarse en la multiplicidad de definiciones y factores de riesgo utilizados. Por ejemplo, algunos artículos usan en sus definiciones factores de riesgo cardiometabólico (166). Otros usan definiciones oficiales como las de NCEP-ATP III (90), la IDF (208) o el Criterio Internacional (57). En cambio, algunos estudios definen MHO como la ausencia total de factores de riesgo (158). Otros permiten uno (209) o incluso dos (162) factores de riesgo además de obesidad.

En esta investigación, se optó por utilizar criterios cardiometabólicos mediante la definición del Criterio Internacional por varias razones: porque es uno de los criterios más utilizados en los estudios revisados, porque representa el consenso de 39 trabajos de investigación sobre cribado de MHO y, finalmente, por su similitud con otras definiciones oficiales de factores de riesgo cardiometabólico, como las de la IDF o NCEP-ATP III, con la ventaja de que está orientado hacia el cribado de salud metabólica.

Sin embargo, las definiciones que utilizan solo FRCVs del SMET pueden subestimar el número de sujetos MUO debido a que la RI no es parte de su definición (210). La alteración de los niveles de GBA son raros en niños (211), y en nuestra investigación, ningún sujeto excedió el valor de corte para ser considerado un factor de riesgo. Al mismo tiempo, el criterio HOMA-IR sirvió para discriminar entre Individuos MHO y MUO. La hiperinsulinemia ocurre antes de la disglucemia, lo que implica que añadir RI a las definiciones de MHO podría identificar a más niños y adolescentes con obesidad expuestos a complicaciones cardiometabólicas (212).

La evidencia muestra que los sujetos con MHO tienen niveles de insulina más bajos en ayunas y, por lo tanto, de HOMA-IR (54); por lo tanto, un aumento de la RI puede reflejar el empeoramiento metabólico causado, entre otras cosas, por un aumento en los depósitos de grasa abdominal y visceral (4) (89). Sin embargo, la RI está influenciada por las etapas puberales, dando lugar a resultados diferentes en niños que en adolescentes (75).

En cuanto al HOMA-IR, vale la pena señalar la heterogeneidad de puntos de corte para la estratificación del riesgo metabólico, que van desde 2,3 (53) en niños chinos a 3,43 en un estudio en población española (213). Sin embargo, este último no incluyó sujetos con sobrepeso u

obesidad. El presente estudio consideró el valor de referencia de 3,16 ya que es el más reproducido en los trabajos revisados (52) (54) (89), y fue identificado por Keskin et al. (192) como punto de corte óptimo para niños y adolescentes con obesidad. Sin embargo, en la muestra utilizada en su estudio utilizó exclusivamente población adolescente. Esta variedad en los puntos de corte para HOMA-IR pueden explicar la falta de homogeneidad en las prevalencias encontradas por otros autores, que oscilan entre el 3,9% (153) en la población asiática al 65,6% (4) en la población española. Además, en el presente estudio, se calculó el índice QUICKI, que también ha mostrado una buena correlación con el resto de los índices de resistencia a la insulina (213). No obstante, dado que no hay consenso sobre el punto de corte óptimo para el riesgo metabólico en la población pediátrica y juvenil, se descartó su uso como criterio para cribar MHO.

Teniendo en cuenta los criterios más estrictos para identificar MHO, es decir, los basados en la combinación de factores de riesgo cardiometabólicos y de resistencia a la insulina, la prevalencia de MHO encontrada en este trabajo de investigación es muy diferente al 6,4% en un estudio de población belga (54) o del 11,6% en un estudio de población canadiense (89), que puede deberse a diferentes razones. En la población canadiense, el cribado de MHO fue realizado con un punto de corte significativamente menor para TG (110 mg/dl vs 150 mg/dl), lo que puede haber llevado a una disminución en la estimación de sujetos MHO. En el caso de la población belga, se detectó un porcentaje significativamente mayor de SMET que en este estudio (36,5% vs 3,8% en el presente trabajo de investigación). Esta diferencia disminuye el porcentaje de sujetos libres de anomalías metabólicas que pueden ser cribados como MHO, lo que puede deberse a diferencias atribuibles a los diferentes orígenes de las poblaciones estudiadas (15) (62) o a la dieta consumida (53), por ejemplo. La prevalencia de MHO utilizando definiciones combinadas, podría ser aún más baja si otros parámetros como hígado graso evaluado por ultrasonido, disfunción vascular o marcadores inflamatorios como los niveles de citoquinas fueran utilizados (52).

En cuanto al grado de concordancia entre criterios diagnósticos, todos obtuvieron una puntuación de buena a muy buena, con un buen nivel de acuerdo global entre los tres. Estos resultados son discordantes con otros estudios, donde bajos niveles de acuerdo se han encontrado entre las definiciones de riesgo cardiometabólico y RI (53), e incluso ningún acuerdo en absoluto (52) entre estos criterios. Estos resultados ponen de relieve la necesidad de una definición universal y acordada de MHO. Hasta once trabajos de investigación incluidos en el Criterio Internacional (57) destacan esta necesidad. El hecho de que este trabajo incluya los criterios basados en la definición internacional, así como la elección de HOMA-IR como índice más utilizado entre las definiciones que utilizan RI, podría ser la razón del buen grado de acuerdo alcanzado.

Continuando con la capacidad discriminante de las variables antropométricas analizadas, el % GC e ICT han mostrado la mejor ABC, independientemente del criterio MHO utilizado. Específicamente, el % GC fue la variable que alcanzó el índice Youden más alto. Sin embargo, el ICT mostró el mismo punto de corte en los tres criterios utilizados, logrando una alta consistencia en su capacidad diagnóstica. Por otro lado, aunque la CC no alcanzó la capacidad discriminante del ICT, también mostró el mismo punto de corte en los tres criterios de MHO. La buena capacidad discriminante de estas variables, así como precisión diagnóstica destacan su utilidad como predictores de MHO. En este sentido, un estudio entre 1.213 escolares chinos (53) encontró que el IMC, el PMLG y la CC eran marcadores consistentes de MHO para todas las definiciones utilizadas, indicando que la acumulación de la grasa abdominal y visceral podría considerarse como un fuerte predictor de salud metabólica. Estos resultados son consistentes con otros estudios que muestran que la CC y el IMC están fuertemente asociados con la salud metabólica (54) (89) (166). Por otro lado, los estudios son escasos en torno a % GC y MHO en la población pediátrica. Sin embargo, parece claro que esta variable es un buen predictor de MUO debido a su papel en la patogénesis de las anomalías metabólicas (207).

En el caso del ICT, también hay una falta de estudios que propongan el punto de corte para discriminar entre MHO y MUO en la población pediátrica. Para MHO, solo un estudio propuso un punto de corte de 0,6 (214). Alternativamente, para MUO, varios estudios han propuesto un punto de corte, pero ninguno de ellos es coincidente con los demás: 0,55 (52), 0,62 (91) y 0,70 (214). Estas cifras son superiores a 0,50, el punto de corte sugerido por otros autores para discriminar la obesidad central en la población pediátrica-juvenil (215) y SMET (215) (216). Este punto de corte coincide con el encontrado en el presente trabajo de investigación para discriminar SMET, aunque no en el caso de MHO, que es 0,47. Sin embargo, esta diferencia confiere una utilidad adicional para discriminar esta condición antes de la aparición de anomalías metabólicas.

#### Limitaciones y fortalezas

Uno de los principales problemas detectados es la alta heterogeneidad en los métodos utilizados para definir la salud metabólica y la falta de consenso en la definición global y pediátrica de MHO, traduciéndose en diferentes resultados en los estudios analizados.

Por otro lado, la obesidad infantil es mucho más compleja que la obesidad de los adultos: el impacto de factores psicológicos, hormonales y sexuales, así como otros factores, deben ser considerados en estudios futuros. Además, la maduración biológica puede afectar a variables del estudio tales como HOMA-IR, ya que las etapas puberales aumentan la RI (2) asociada a

cambios hormonales (53). Este fenómeno alcanza su máximo en la pubertad y vuelve a los valores prepuberales una vez superada la misma (215). Además, al inicio de la pubertad, hay una alteración en valores bioquímicos relacionados con la salud metabólica (lípidos plasmáticos, niveles de GBA), mejorando entre la pubertad media y tardía, independientemente de los cambios de peso que se produzcan (215). Por consiguiente, futuros estudios deben considerar esta variable.

Finalmente, el pequeño tamaño de la muestra (265 sujetos), con sólo 61 individuos con obesidad de una sola ubicación geográfica, también debe ser considerado. Por ello, se necesitan más estudios para confirmar la coherencia y generalización de los resultados de esta investigación.

Se pueden destacar las fortalezas del estudio para su aplicación en el campo epidemiológico: la mayor precisión para el cribado de sujetos MHO para definiciones que integren valores de RI y criterios de riesgo cardiometabólico. También muestra la capacidad y, sobre todo, la estabilidad del ICT como indicador que se puede utilizar fácilmente en la práctica clínica diaria para discriminar esta condición metabólica.

## **5.2.MHO en población laboral.**

El estudio ha tenido como objetivo determinar la prevalencia de MHO a través de diferentes criterios diagnósticos, evaluando la concordancia clínica entre ellos. Además, se ha determinado la capacidad discriminante de diversas variables antropométricas relativas a esta entidad clínica.

El estudio encontró una prevalencia de obesidad del 17,5%, siendo mayor en hombres que en mujeres (21,1% vs 9,8%,  $p < 0,001$ ). Un análisis de diez estudios de cohortes en la población general europea, que no incluyó a la población española (59), encontró una prevalencia similar de obesidad (17,2%), pero con una mayor proporción en mujeres (18,3%) que en hombres (15,8%). Por otro lado, un estudio en población activa española encontró una mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad en hombres que, en mujeres, un resultado en línea con nuestros hallazgos (26). Del mismo modo, Goday-Arnó et al., en su investigación en España, encontraron una prevalencia de obesidad del 14,9%, con la misma tendencia en la diferencia entre hombres (17,6%) y mujeres (8,2%) (25).

En cuanto a la MHO, la población estudiada mostró una prevalencia que varió de 6,6% a 9%, dependiendo de los criterios diagnósticos. Independientemente de los criterios utilizados, estas cifras son inferiores a las encontradas en otras poblaciones. Varios estudios han demostrado que,

en la población general, las cifras varían entre el 10% y el 25% y pueden llegar al 47% (76) (83). En Europa, el estudio de Van Vliet-Ostaptchouk et al. (59) encontraron la mayor prevalencia de MHO en hombres de la cohorte italiana (19%) y mujeres en el Reino Unido (23,1%), con la prevalencia más baja encontrada en las cohortes finlandesas (59).

En la población obesa a nivel mundial, el porcentaje de MHO oscila entre el 35% (62) y el 55,2%, según los criterios NCEP-ATP III (118). Seo et al. identificaron una proporción del 6,8% en la población sueca según los criterios de Aguilar-Salinas y del 30,2% según los criterios NCEP-ATP III (83). En la población coreana, siguiendo los criterios NCEP-ATP III, el 24,2% de los individuos con obesidad presentaron MHO (73). Nuestra investigación no incluyó a la población general, sino exclusivamente a la población activa. Se encontró un mayor porcentaje de individuos obesos con MHO, con 36% para los criterios de la IDF, 57,7% para NCEP-ATP III y 37,8% según lo establecido por Aguilar-Salinas. Recordemos que la obesidad, definida por condiciones antropométricas ( $IMC \geq 30$ ), es una de las condiciones necesarias para diagnosticar MHO en este estudio. Sin embargo, paradójicamente en los criterios de la IDF, la obesidad disminuye la probabilidad de discriminar a los sujetos MHO, lo que explica por qué identifica el menor número de estos sujetos. Mientras tanto, otros criterios donde el diagnóstico antropométrico de la obesidad no tiene un impacto, como los criterios NCEP-ATP III, discriminan el mayor número de sujetos MHO.

Un metaanálisis reciente de estudios transversales concluyó que los sujetos con MHO son más activos físicamente, pasan menos tiempo en actividades sedentarias y tienen una mayor aptitud cardiorrespiratoria que MHNO (164). Este hallazgo podría explicar la mayor prevalencia de individuos MHO en nuestra población de estudio (exclusivamente laboral) que en los resultados obtenidos en otros estudios sobre la población general. Ya sea por los requerimientos de su actividad laboral o por tener una ocupación en sí misma, entre otras variables, la población trabajadora goza de una mejor salud metabólica.

Una revisión sistemática de diferentes variables entre los estudios informó que la prevalencia de MHO varió de 6 a 75%, mostrando que esta variación dependía de factores sociodemográficos, incluyendo edad y sexo, y mostró una mayor prevalencia entre mujeres e individuos más jóvenes (71). Resultados similares se encontraron en otra revisión sistemática con metaanálisis (62) y el estudio de Van Vliet-Ostaptchouk et al. (59). Sin embargo, estos resultados son opuestos a los obtenidos en el presente estudio, donde se identificó una mayor prevalencia en hombres, que aumenta con la edad.

En lo que respecta a la concordancia clínica, se observó un alto grado de acuerdo entre los criterios IDF y NCEP-ATP III ( $k = 0,811$ ; IC 95%: 0,724–0,898;  $p < 0,001$ ). Este hecho puede

responder a la similitud entre ambos criterios, que solo difieren en el punto de corte para la CC, siendo sensiblemente inferior para la definición según IDF. Además, un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> es un factor de riesgo para SMET para IDF, lo que provoca la diferencia en la prevalencia de MHO entre IDF y NCEP–ATP III. Por definición, la MHO requiere que los sujetos presenten un BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, por lo que, a igualdad del resto de criterios, siendo obeso es más probable ser diagnosticado de SMET siguiendo los criterios IDF que los de NCEP–ATP III. Por otra parte, aunque los criterios Aguilar–Salinas no hayan obtenido un elevado grado de acuerdo con las anteriores, han servido para mostrar que las variables antropométricas discriminan bien MHO, aunque la definición empleada para el diagnóstico no incorpore variables de este tipo entre sus criterios.

En cuanto a la capacidad discriminante de las variables analizadas, la CC y el ICT han mostrado la mejor capacidad discriminante, independientemente de los criterios MHO utilizados. El ICT fue la variable que alcanzó el índice de Youden más alto, con un mejor punto de corte de 0,55. Dado que ningún otro estudio ha abordado el tema de esta investigación, es imposible comparar los resultados de la capacidad discriminante para MHO.

Sin embargo, un hecho notable es que el ICT también fue el mejor predictor de SMET y con el mismo valor de corte de 0,55. Varios autores han demostrado este punto, evidenciando que un ICT de 0,55 tiene los mejores indicadores de validez para el SMET, incluso cuando cambian los criterios diagnósticos (Armonizado, NCEP-ATP III...) (217) (218) (219). Además, nuestros resultados muestran que la probabilidad de ser diagnosticado con una condición u otra dependerá del VPP. Este índice señala que si un trabajador mostró un ICT  $> 0,55$ , basado en el VPP, tendría 2,2 veces más probabilidades de presentar SMET en lugar de MHO si se utilizan los criterios Aguilar- Salinas; 1,65 veces más probable, en el caso de utilizar los criterios NCEP-ATP III; y 2,1 veces más probable según la IDF.

Aunque el % GC no alcanzó la capacidad discriminante del ICT, también mostró el mismo punto de corte en los tres criterios MHO (30,12%). Para este punto de corte, la Se y el VPN fueron superiores a los de la CC, ofreciendo una mejor fiabilidad y estabilidad. Sin embargo, estos hallazgos no están en línea con los de otros investigadores, ya que no se ha encontrado una relación directa entre el % GC y MHO en hombres hispanos y latinos (220). Asimismo, se ha observado que las mujeres hispanas y latinas con un alto porcentaje de grasa corporal tienen una menor prevalencia de MHO (220).

Una revisión sistemática de estudios prospectivos (76) para justificar el IMC como predictor de MHO encontró que la obesidad abdominal era rara en sujetos con un IMC normal, lo que indica que la CC podría ser más informativa y un mejor marcador para estratificar el grado de sobrepeso

y obesidad. Van Vliet-Ostapchouk et al. (59) utilizaron el IMC para estratificar el grado de obesidad y MHO en la población estudiada. Sin embargo, informaron que otras medidas como la CC o el ICC podrían indicar mejor la acumulación de grasa visceral. De hecho, en el mismo estudio, más del 95% de los participantes con obesidad habían aumentado la CC según la definición de NCEP-ATP III (88). Estos datos son particularmente sorprendentes cuando, en este estudio, se muestra que la CC y el ICT tienen una buena capacidad de discriminación y precisión diagnóstica. Además, el uso de otras variables antropométricas como el ICC o el % GC como predictores de MHO también resulta útil.

#### Limitaciones y fortalezas

Uno de los principales problemas es la alta heterogeneidad en los métodos utilizados para definir la salud metabólica. Además, ha sido difícil comparar los resultados del presente trabajo de investigación, dado que la mayoría de los estudios analizan el fenómeno en la población general. Por el contrario, estos hallazgos se han llevado a cabo en la población activa laboral.

Además, el número de estudios centrados en la MHO no es elevado. Sin embargo, este punto también es una fortaleza de la investigación, ya que es un trabajo novedoso. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para confirmar la consistencia y generalización de los hallazgos de esta investigación.

### **5.3.MHO y función pulmonar en población laboral.**

Los objetivos del presente trabajo de investigación han sido determinar si los fenotipos de salud metabólica y obesidad envejecen los pulmones y si existe asociación de estos con los principales tipos de disfunción pulmonar.

La prevalencia de obesidad hallada ha sido del 22,6%, con diferencias significativas entre hombres y mujeres. Este hallazgo se encuentra en línea con los mostrados en otras investigaciones en población laboral española, oscilando entre el 17% (221), y el 23,1% (28) en función del trabajo revisado. Respecto a población internacional, estos datos son ligeramente inferiores a los mostrados por otros países industrializados como EE.UU. 27,7% (24) debido, probablemente, a una mayor prevalencia de obesidad de la población norteamericana.

En lo que respecta a la prevalencia de las categorías de salud metabólica y obesidad, la categoría con una mayor representación fue MHNO con un 71,4%. Entre los fenotipos con obesidad se obtuvo más prevalencia de MUO que MHO, con un 12% y un 10,6%, respectivamente. De manera

general, existe una elevada heterogeneidad de prevalencias de MHO en la literatura científica. Esto se debe a la multiplicidad de definiciones y puntos de cortes disponibles. Los hallazgos del presente trabajo de investigación se sitúan entre los datos mostrados por los dos estudios realizados en población laboral española, que cifran esta condición en un 8,6% (97) y en un 16,1% (95), ambos bajo criterios cardiometabólicos. A nivel internacional, un estudio en población laboral asiática halló una prevalencia de 11,9%, utilizando criterios de la definición armonizada en ausencia total de factores de riesgo cardiometabólicos, y contemplando la obesidad como un  $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$  (222).

El análisis de la población general, y no exclusivamente laboral, los resultados también son variables. Un metaanálisis de 32 trabajos de investigación calculó una prevalencia media a nivel mundial de MHO del 7,27% (223). Por otra parte, un estudio de cohortes, que involucró a más de 28.000 sujetos europeos, reportó una prevalencia del 12% (59) y un estudio en población norteamericana del 6,6% (224), utilizando criterios NCEP-ATP III.

La prevalencia de MHO de este estudio se encuentra próxima a la máxima hallada en los estudios en población general. Esto podría explicarse por el hecho de que la población trabajadora presenta una actividad u ocupación y alcanza unos mejores resultados de salud, lo que redundaría en una mejor salud metabólica. Los sujetos con MHO son más activos físicamente, pasan menos tiempo en actividades sedentarias y tienen una mayor aptitud cardiorrespiratoria, incluso que la categoría MHNO (164).

En línea con los hallazgos de nuestra investigación, el fenómeno MHO se presenta de manera más prevalente en personas jóvenes (64) y en el sexo femenino (16). Las mujeres muestran menor cantidad de tejido adiposo visceral que los hombres, asociado a complicaciones cardiometabólicas. Este tipo de tejido aumenta también con la edad, lo que explicaría la mayor prevalencia de MHO en mujeres jóvenes (92).

En cuanto a la asociación entre fenotipos metabólicos de obesidad y función pulmonar, los resultados han evidenciado que las categorías insanas muestran un envejecimiento de los pulmones prematuro. Concretamente, los sujetos con MUNO y MUO han presentado una edad pulmonar significativamente mayor que aquellos con MHNO y MHO. En relación con esto último, desde el punto de vista del riesgo cardiometabólico, la evidencia establece ampliamente que la presencia de los factores de riesgo asociados al SMET (MUO y MUNO) afecta a la función respiratoria (disminuyendo la CVF y  $FEV_1$ ), así como aumentando la prevalencia de disfunción pulmonar (patrón restrictivo); además, esta reducción es dependiente de la cantidad de

marcadores alterados (206) (225) (226). Es decir, la mecánica pulmonar se afecta en mayor medida con el incremento del número factores de riesgo.

En todas las categorías se observó un incremento de la edad pulmonar con respecto al grupo de referencia MHNO, pero sólo fue significativo en los fenotipos metabólicamente insanos (MUO y MUNO). Un aspecto interesante de nuestros resultados, mostrados en la regresión lineal múltiple ajustada, es que la obesidad se asocia con el envejecimiento pulmonar, pero cuando se introduce la categorización por fenotipos metabólicos, la obesidad aislada (MHO), pierde su asociación con el fenómeno estudiado.

Estos hallazgos nos permiten afirmar que la alteración de la función pulmonar está mediada por las alteraciones metabólicas, sin intervención de la obesidad. Esta afirmación va en línea con lo mostrado por dos de los tres trabajos disponibles en población asiática que utilizaron fenotipos similares a los nuestros (169) (186). En el caso de Lee et al. (169), hallaron una mayor razón de probabilidad para MUO que para MHO en los cuartiles más bajos de la CVF y FEV<sub>1</sub> asociados con el declive de la función pulmonar. A su vez, Lee et al. (186), obtuvieron resultados similares, ya que hallaron una mayor razón de probabilidad para las categorías metabólicamente insanas entre quienes tenían sus parámetros espirométricos alterados, mientras que la relación fue inversa para la obesidad y la MHO. No obstante, por las características de la población, en ambos estudios, la obesidad se cribó a partir de un BMI de 25 kg/m<sup>2</sup>, cifra que en nuestro estudio corresponde con sobrepeso.

La llamada “paradoja de la obesidad” podría explicar estos resultados. Ésta hace referencia a la existencia de sujetos con obesidad que muestran un mejor perfil metabólico y pronóstico en determinados procesos patológicos que los individuos con normopeso según el IMC (227). Esta paradoja ha demostrado ser más frecuente en individuos que presenten una obesidad leve, con un IMC hasta 34,9 kg/m<sup>2</sup> (228), y se ha identificado también en sujetos con problemas respiratorios (229).

En lo que respecta a las principales disfunciones pulmonares, el patrón restrictivo fue el más prevalente (13,1%), siendo una cifra similar a la hallada en población general (12%) (230). Este patrón también se identificó en mayor proporción en otros trabajos de investigación en sujetos que presentaron SMET (MUO y MUNO) (176), así como en sujetos que presentaban obesidad (178). En el presente estudio, el patrón restrictivo se asoció significativamente con las categorías metabólicamente insanas, pero no con el fenotipo MHO. Un trabajo de investigación en población asiática, que utilizó las mismas categorías fenotípicas que el nuestro, sí encontró en un análisis multivariable una asociación entre los fenotipos con obesidad y el patrón restrictivo, aunque la

magnitud de asociación fue mayor en el caso de los sujetos MUO (187). Cabe mencionar que en dicho estudio no se analizaron indicadores de adiposidad central implicados en el patrón restrictivo como puede ser la CC, ni se llevó a cabo con población exclusivamente laboral. La evidencia es muy consistente en la asociación entre el patrón restrictivo y las alteraciones metabólicas, como es el caso del SMET (206) (231). El patrón restrictivo en sujetos con obesidad se produce por el acumulo de tejido graso sobre la caja torácica y el abdomen, que impiden la contracción del diafragma y la correcta expansión del tórax, a la vez que los depósitos de grasa visceral fomentan un estado proinflamatorio que empeora la función respiratoria (178) (232). En nuestro estudio, la CC, uno de los mejores marcadores de grasa visceral, ha mostrado una asociación positiva con el envejecimiento pulmonar ( $\beta= 0,164$ ,  $p < 0,001$ ), pero los sujetos MHO presentaron en promedio una menor CC que los sujetos MUO, lo que podría atenuar el impacto de la grasa visceral y sus complicaciones metabólicas en el fenotipo MHO, así como la limitación en la expansión de la caja torácica (233), explicando las diferencias encontradas.

De manera adicional, la falta de asociación significativa entre el grupo MHO y el patrón restrictivo podría encontrarse en la actividad física, ya que presentaron la mayor proporción de actividad intensa de todos los fenotipos estudiados. En este sentido, se ha demostrado que existe una relación inversa entre la actividad física realizada y la incidencia del patrón restrictivo, dependiente de su intensidad (234).

Ningún fenotipo se asoció con el patrón obstructivo pulmonar. Entre las enfermedades respiratorias más comúnmente asociadas al patrón obstructivo se encuentra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (235), cuyo factor de riesgo más importante para su aparición es el hábito tabáquico (236). En nuestro trabajo de investigación, los sujetos que presentaban obesidad identificaron la mayor prevalencia entre sus filas de no fumadores frente exfumadores o fumadores en activo, lo que podría explicar la falta de asociación en los resultados. En este sentido, Song et al. (187), identificaron una relación inversa entre la obesidad y el patrón obstructivo, en un trabajo de investigación con una prevalencia global aún menor de fumadores que el nuestro. Por otro lado, la mayor parte de los trabajadores de todas las categorías estudiadas realizaban actividad física intensa. Con respecto a esto, un trabajo de investigación con más de 21.000 participantes estableció una relación inversa entre el nivel de actividad física y la presencia de EPOC dentro del patrón obstructivo (237). Un hecho destacable es que el 86% de la muestra que presentaba esta enfermedad estaba desempleada, por lo que la mayor parte carecía de una ocupación y, posiblemente, tuviera un menor nivel de actividad (237). La actividad física incrementa la función respiratoria, con resultados dependientes del nivel de intensidad de esta (238).

Además de asociar SMET (MUO y MUNO) con el patrón restrictivo, Molina-Luque et al. (206) también asociaron esta condición metabólica con el patrón mixto. Este hallazgo podría explicar nuestros resultados para MUNO, pero no la falta de asociación entre MUO y este patrón disfuncional. A este respecto, hay que tener en cuenta que los sujetos MUNO del presente estudio mostraron la tasa más alta de consumo de tabaco (43.2%), siendo como hemos visto el mayor factor de riesgo para EPOC (236), mientras que los sujetos MUO fueron prevalentemente no fumadores. Aunque la EPOC aparece habitualmente relacionada al patrón obstructivo, hay estudios que la asocian también al patrón mixto (239).

#### Limitaciones y fortalezas

La generalización de nuestros resultados es difícil por la heterogeneidad hallada en los métodos empleados para definir la salud metabólica en los diferentes estudios revisados. Además, la totalidad de la muestra es población trabajadora con una actividad física de intensidad superior a la población general, que suele ser más sedentaria. Por otra parte, influye el hecho de haber obtenido la muestra poblacional del estudio sobre una única localización demográfica y geográfica. Asimismo, existen muy pocos trabajos de investigación que relacionen los fenotipos de salud metabólica y obesidad con la función pulmonar en población laboral y ninguno que lo haga con la edad pulmonar. Por lo tanto, la dificultad para contrastar nuestros hallazgos con los de otros trabajos de investigación fue muy elevada.

Como fortalezas del estudio podemos señalar que, desde nuestro conocimiento, es el primer estudio llevado a cabo con población exclusivamente laboral que trata de relacionar los fenotipos de salud metabólica y obesidad con la función pulmonar a través de la edad pulmonar. El empleo de este parámetro puede facilitar a los profesionales de la salud y pacientes la interpretación de los resultados conseguidos por las intervenciones sanitarias realizadas, lo que puede convertirse en una interesante aplicación clínica de este trabajo de investigación. A pesar de las limitaciones, la solidez de las pruebas estadísticas, el control de variables de confusión y el empleo de una muestra de gran tamaño, hacen que los resultados sean consistentes.

# 6. CONCLUSIONES

Tras la realización de las distintas investigaciones que se han desarrollado en el marco de la presente Tesis Doctoral, se han alcanzado las siguientes conclusiones que dan respuesta a los objetivos planteados inicialmente:

## 6.1. Con respecto al objetivo general:

### “Evidenciar la relación entre la MHO y la salud general de la población adulta e infantil”

- En la población laboral se ha observado como la categoría MHO presentaba un estilo de vida que podría ser calificado de saludable. La mayor parte de estos sujetos desempeñaban un nivel de actividad física categorizado como moderado-alto, así como prevalentemente eran no fumadores. También los individuos MHO fueron tendentes a no consumir alcohol o consumirlo en pequeñas cantidades.
- También en la población laboral se identificó una mayor prevalencia de sujetos MHO respecto a otros estudios revisados con poblaciones mixtas. La población trabajadora presenta una actividad u ocupación en sí misma con los que alcanza unos mejores resultados de salud, lo que redundaba en una mejor salud metabólica. Los sujetos con MHO son más activos físicamente, pasan menos tiempo en actividades sedentarias y tienen una mayor aptitud cardiorrespiratoria, incluso que la categoría MHNO.
- Una vez más, en población laboral los indicadores antropométricos habitualmente utilizados en el diagnóstico y estadiaje de la obesidad presentaron valores inferiores en los sujetos MHO que en sus contrapartes MUO, excepto para la CCA cuyo resultado fue prácticamente similar. Los sujetos MHO presentaron de manera significativa un menor peso corporal, CC, ICC, ICT, e IMC que los sujetos MUO, mientras que en el caso del % GC siendo los valores también inferiores en los sujetos MHO, las diferencias entre categorías para esta última variable no resultaron significativas.
- En relación con la misma población, el análisis cardiometabólico de los sujetos MHO reveló de manera significativa unas cifras de glucemia, triglicéridos y colesterol HDL más saludables que las categorías metabólicamente insanas MUO y MUNO, excepto para la comparativa MHO vs MUNO del colesterol HDL cuyos resultados, aunque favorables para el primer grupo, no fueron significativos.

- Se demostró que el ICT y la CC fueron los mejores indicadores antropométricos asociados al fenómeno de salud estudiado, tanto para la población laboral como para niños y adolescentes. Esto evidencia que la acumulación de grasa abdominal y visceral, medida a través de estas variables, puede considerarse como un potente y preciso predictor de salud metabólica. La CC puede ser más informativa y un mejor marcador para estratificar el grado de sobrepeso y obesidad que otros indicadores más universalizados como el IMC. El uso de otros indicadores como el ICC o el % GC también resultaron útiles en nuestro trabajo de investigación.
- Se estableció que el criterio basado en el índice HOMA-IR cribó un número más estricto de niños y adolescentes con MHO que el criterio cardiometabólico. Esto se debe a que incorpora la ventaja de aplicar un índice de RI allí donde el 100% de la muestra presentaba una glucemia basal fuera del rango de riesgo para el criterio cardiometabólico.
- Se evidenció que las anormalidades metabólicas y no la obesidad son las que afectan de manera significativa y en mayor medida a la función pulmonar en la población laboral estudiada. Es decir, los sujetos con salud metabólica son los que menor envejecimiento pulmonar presentan independientemente de la presencia o no de obesidad. Este mismo patrón también se repitió respecto a las principales disfunciones pulmonares, donde fue la salud metabólica y no la obesidad la que se asoció con el patrón restrictivo.

## **6.2. Con respecto a los objetivos específicos.**

### Conocer la prevalencia de MHO en las poblaciones estudiadas.

- Respecto a la población total del estudio, la prevalencia en los niños y adolescentes osciló entre el 9,4% y el 12,8%, y entre el 41% y el 55,7% de los sujetos con obesidad, sin diferencias significativas entre sexos ni criterios. La prevalencia fue más baja cuanto más estricto fue el criterio de MHO empleado, obteniendo la menor prevalencia la definición combinada (Criterio Internacional + criterio HOMA-IR). Los datos obtenidos se mantuvieron dentro del abanico de prevalencias detectadas en otros trabajos de investigación con población nacional e internacional infantil y adolescente.

- En el caso de la población laboral, también se observaron diferencias en las prevalencias de MHO entre los distintos criterios empleados en el trabajo de investigación que utilizó varias definiciones, pero las diferencias no fueron significativas. La prevalencia osciló en este caso entre el 6,3% y 9%, y entre el 36% y 51,4% de la muestra con obesidad. En el trabajo de investigación sobre MHO y función pulmonar la prevalencia definida a través de un único criterio fue del 10,6%.
- En lo que respecta al sexo y edad media de los sujetos MHO se obtuvieron resultados contradictorios. En el estudio llevado a cabo en el año 2016 en el Ayuntamiento de Córdoba se alcanzó una mayor prevalencia para el sexo masculino y una mayor edad, mientras que en el trabajo de investigación que abarcó el período 2016-2019 también en la misma corporación, se obtuvo una mayor prevalencia a favor del sexo femenino y una menor edad. Estos últimos resultados estuvieron basados en una mayor muestra poblacional y obtuvieron también más sujetos MHO que el estudio anterior, estando en línea con el resto de las investigaciones contrastadas.
- No obstante, el abanico de prevalencias obtenidas responde a la multiplicidad de definiciones utilizadas, lo que pone de relieve y de manifiesto la necesidad de una definición común y universal de MHO.

#### Determinar los mejores predictores de MHO en población adulta e infantil.

- En infancia y adolescencia, el ICT fue el criterio con mayor capacidad discriminante en 2 de los 3 criterios analizados, mientras que la CC también mantuvo el mismo valor de corte en los tres criterios. La buena capacidad discriminante de estas variables, así como su precisión diagnóstica las convierten en útiles como predictores de MHO. Tanto para el ICT como para la CC el valor de corte se mantuvo por debajo de sus homólogos para discriminar SMET, lo que confiere utilidad adicional a estos indicadores para discriminar MHO antes de que aparezcan las anormalidades metabólicas.
- En la población laboral, el ICT y la CC también resultaron los mejores indicadores con mayor capacidad discriminante para MHO. En el caso del ICT, también presentó el mejor índice de Youden y un valor de corte similar de 0,55 en los tres criterios. Es muy destacable que el ICT obtuvieran el mismo valor de corte para discriminar MHO como para SMET, con una diferencia en el VPP incrementándose este valor según aumenta la prevalencia de la entidad clínica estudiada.

- Las menores prevalencias de sujetos MHO resultaron de la combinación de factores de riesgo cardiometabólico junto con el índice HOMA-IR de resistencia a la insulina. Prevalencias aún más estrictas se podrían obtener combinando estos criterios con otros adicionales como EHGNA medida por ultrasonidos o marcadores inflamatorios.

#### Establecer la relación entre la MHO y la edad pulmonar en adultos.

- Los sujetos MHO presentaron en promedio una vez ajustados los resultados por la covariable edad cronológica, una edad pulmonar muy similar a la de los sujetos MHNO (45,9 vs. 45,4) pero muy por debajo de la mostrada por las categorías insanas MUO (52,8) y MUNO (52,9).
- En lo que respecta a la diferencia entre la edad pulmonar y la edad cronológica, los sujetos que menor diferencia mostraron fueron también los metabólicamente sanos, independientemente de la presencia o no de obesidad. Los resultados no fueron significativos para la categoría MHO.
- Tomando como categoría de referencia a los sujetos MHNO, la MHO no se asoció con el envejecimiento pulmonar. Los grupos metabólicamente insanos mostraron una asociación significativa sobre el envejecimiento pulmonar (incremento de 7,1 años para MUO y 6,6 para MUNO).

#### Relacionar la MHO con el síndrome de RI en niños.

- En la población infantil y adolescente, ningún sujeto del estudio excedió el valor de GBA para ser considerada un factor de riesgo en el cribado de MHO, encontrándose todos ellos por debajo de 100 mg/dl. Sin embargo, sólo el 52,5% de los niños y adolescentes obesos fueron identificados como MHO en base al criterio HOMA-IR de resistencia a la insulina. En la población infanto-juvenil la hiperinsulinemia precede a la disglucemia, por lo que utilizar definiciones que contengan valores de RI en sus criterios como el HOMA-IR ayuda a cribar un número más estricto de niños y adolescentes dentro de la categoría MHO frente a otras definiciones que sólo lleven a cabo el cribado desde criterios cardiometabólicos de SMET. Esto a su vez facilita identificar niños y adolescentes con obesidad expuestos a prematuras complicaciones cardiometabólicas.

- A pesar de ser calculado, no se utilizó el índice QUICKI por no existir un consenso en los diferentes autores revisados sobre el punto de corte óptimo para niños y adolescentes en riesgo según este índice.
- Los niños y adolescentes con MHO presentan menores niveles de insulina en ayunas. La maduración biológica influye en variables de nuestro estudio como el HOMA-IR, ya que las etapas puberales aumentan la RI asociada a cambios hormonales, alcanzando su máximo en la pubertad y volviendo a los valores prepuberales una vez superada la misma.

# 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019 Jan; 1;10(suppl\_1): S4-S9. (doi:10.1093/advances/nmy055).
2. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019 Dec; 8(4):472-479. (doi: 10.1007/s13679-019-00357-x).
3. Simmonds M, Llewellyn A, Owen C, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016 Feb; 17(2):95-107. (doi: 10.1111/obr.12334).
4. Nso-Roca A, Cortés Castell E, Carratalá Marco F, Sánchez Ferrer F. Insulin Resistance as a Diagnostic Criterion for Metabolically Healthy Obesity in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Jul; 1;73(1):103-109. (doi: 10.1097/MPG.0000000000003097.).
5. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler A, Ruiz-Álvarez M, Bermejo López L, Aparicio A, et al. Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study. *Nutr Hosp.* 2021 Oct; 13;38(5):943-953. (Spanish. doi: 10.20960/nh.03618).
6. Spiotta R, Luma G. Evaluating obesity and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Am Fam Physician.* 2008 Nov; 1;78(9):1052-8.
7. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. [Online]; 2020 citado 03/08/2023. Disponible de: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>
8. World health organization. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Online]; 2021 citado 17/08/2023. Disponible de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
9. Phillips C. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013 Sep; 14(3):219-27. (doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.).

10. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan; 151(1):11-21. (doi: 10.4103/ijmr).
11. Ballian N, Lubner M, Munoz A, Harms B, Heise C, Foley E, et al. Visceral obesity is associated with outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2012 Mar; 15;105(4):365-70. (doi: 10.1002/jso.22031).
12. World Health Organization (WHO). World Health Organization (WHO). [Online]; 2021 citado 03/08/2023. Disponible de: [https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1)
13. World Health Organization. Obesity—preventing and managing the global epidemic. In Report of the WHO Consultation of Obesity; 1998; Geneva, Switzerland.
14. Purnamasari D. Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: Clinical practice guidelines of the obesity clinic Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta, Indonesia. *JAFES.* 2011; 26: 117-21.
15. Boonchaya-anant P, Apovian C. Metabolically healthy obesity--does it exist?. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 Oct; 16(10):441. (doi: 10.1007/s11883-014-0441-1).
16. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones F. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients.* 2016 Jun; 1;8(6):320. (doi: 10.3390/nu8060320.).
17. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1,7 million men and women. *Lancet.* 2017 Mar; 25;389(10075):1229-1237. (doi: 10.1016/S0140-6736(16)32380-7).
18. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin.* 2018 Sep; 14;151(5):171-190. (doi: 10.1016/j.medcli.2018.05.011).
19. Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol.* 2023 Mar; 92:16-27. (doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.008. Epub 2023).
20. International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org/>. [Online]; 2021 Citado 15/08/2023. Disponible de: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>

21. Phillips C, Dillon C, Harrington J, McCarthy V, Kearney P, Fitzgerald A, et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One*. 2013 Oct; 17;8(10): e76188. (doi: 10.1371/journal.pone.0076188).
22. Yáñez-Esquirol P, Olazarán L, Aguas-Ayesa M, Perdomo C, García-Goñi M, Silva C, et al. 'Obesities': Position statement on a complex disease entity with multifaceted drivers. *Eur J Clin Invest*. 2022 Jul; 52(7): e13811. (doi: 10.1111/eci.13811).
23. Wiebe N, Lloyd A, Crumley E, Tonelli M. Associations between body mass index and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023 Jun; 13: e13588. (doi: 10.1111/obr.13588).
24. Luckhaupt S, Cohen M, Li J, Calvert G. Prevalence of obesity among U.S. workers and associations with occupational factors. *Am J Prev Med*. 2014 Mar; 46(3):237-48. (doi: 10.1016/j.amepre.2013.11.002).
25. Goday-Arnó A, Calvo-Bonacho E, Sánchez-Chaparro M, Gelpi J, Sainz J, Santamaría S, et al. Alta prevalencia de obesidad en una población laboral en España. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(4):173-8. (DOI: 10.1016/j.endonu.2012.10.007).
26. Ramón-Arbués E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuenca T, Yuste-Gran C, Pellicer-García B, Juárez-Vela R, et al. Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España. *Nutr Hosp*. 2019 Mar; 7;36(1):51-59. (doi: 10.20960/nh.1980).
27. Sánchez-Chaparro M, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez J, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2006 May; 59(5):421-30. (PMID: 16750139.).
28. Casasnovas J, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero J, et al. Aragon workers' health study: design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Jun; 19; 12:45. (doi: 10.1186/1471-2261-12-45).
29. Gutiérrez-Fisac J, Banegas Banegas J, Artalejo F, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Dec; 24(12):1677-82. (doi: 10.1038/sj.ijo.0801445).
30. Arena V, Padiyar K, Burton W, Schwerha J. The impact of body mass index on short-term disability in the workplace. *J Occup Environ Med*. 2006 Nov; 48(11):1118-24. (doi: 10.1097/01.jom.0000241050.26059.2b).

31. Burton W, Chen C, Schultz A, Edington D. The economic costs associated with body mass index in a workplace. *J Occup Environ Med.* 1998 Sep; 40(9):786-92. (doi: 10.1097/00043764-199809000-00007).
32. Wang F, McDonald T, Bender J, Reffitt B, Miller A, Edington D. Association of healthcare costs with per unit body mass index increase. *J Occup Environ Med.* 2006 Jul; 48(7):668-74. (doi: 10.1097/01.jom.0000225045.77734.f4).
33. Hertz R, Unger A, McDonald M, Lustik M, Biddulph-Krentar J. The impact of obesity on work limitations and cardiovascular risk factors in the U.S. workforce. *J Occup Environ Med.* 2004 Dec; 46(12):1196-203. (PMID: 15591970).
34. Cheng H, Montgomery S, Green A, Furnham A. Biomedical, psychological, environmental and behavioural factors associated with adult obesity in a nationally representative sample. *J Public Health (Oxf).* 2020 Aug; 18;42(3):570-578. (doi: 10.1093/pubmed/fdz009).
35. Bressan J, de Carvalho Vidigal F, Hermsdorff HHM. Social Components of the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep.* 2013 Dec; 2, 32–41. (<https://doi.org/10.1007/s13679-012-0043-6>).
36. Choukem S, Tochie J, Sibetcheu A, Nansseu J, Hamilton-Shield J. Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2020 Mar; 2020:6. (doi: 10.1186/s13633-020-0076-7).
37. Sun Y, Wang S, Sun X. Estimating neighbourhood-level prevalence of adult obesity by socio-economic, behavioural and built environment factors in New York City. *Public Health.* 2020 Sep; 186:57-62. (doi: 10.1016/j.puhe.2020.05.003).
38. Akira I, Yushuang L, Osami M, Emiko I. Factors affecting adult overweight and obesity in urban China, *Pertanika. J. Soc. Sci. Human.* 2020; 28 (1) (503–513).
39. Keramat S, Alam K, Gow J, Biddle S. Impact of Disadvantaged Neighborhoods and Lifestyle Factors on Adult Obesity: Evidence From a 5-Year Cohort Study in Australia. *Am J Health Promot.* 2021 Jan; 35(1):28-37. (doi: 10.1177/0890117120928790).
40. Lecube A, Sánchez E, Monereo S, Medina-Gómez G, Bellido D, García-Almeida J, et al. Factors Accounting for Obesity and Its Perception among the Adult Spanish Population: Data from 1,000 Computer-Assisted Telephone Interviews. *Obes Facts.* 2020; 13(4):322-332. (doi: 10.1159/000508111. Epub 2020 Jul 14).

41. Gomez-Llorente M, Romero R, Chueca N, Martinez-Cañavate A, Gomez-Llorente C. Obesity and Asthma: A Missing Link. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul; 11;18(7):1490. (doi: 10.3390/ijms18071490).
42. Hoda C K, Andres A. Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2017; 19 (1);2-11. (<https://doi.org/10.1016/j.tgie.2016.12.001>).
43. Nikookar S, Eftekhari MH, Tabatabaei H, Zahedani M, Masoumi S. Overweight, obesity, and its associated factors in adult women referring to health centers in Shiraz in 2013-2014. *Journal of Nutrition and Food Security*. 2017; 2 (1): 105-111.
44. Ang YN, Wee BS, Poh BK, Ismail MN. Multifactorial influences of childhood obesity. *Current Obesity Reports*. 2013 Dec; 2, 10-22. (<https://doi.org/10.1007/s13679-012-0042-7>).
45. Keyes A. Overweight and the risk of sudden heart attack and sudden death, in *Obesity in Perspective*. DHEW Publication No. (NIH). 1973; 75-708.
46. Andres R, Muller D, Sorkin J. Long-term effects of change in body weight on all-cause mortality. A review. *Ann Intern Med*. 1973 Oct; 1;119(7 Pt 2):737-43. (doi: 10.7326/0003-4819-119-7\_part\_2-199310011-00022).
47. Sims E. Characterization of the syndromes of obesity, in Brodoff BN, Bleicher SJ (eds): *Diabetes Mellitus and Obesity*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins. 1982; pp 219-226.
48. Sims E. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001 Dec; 50(12):1499-504. (doi: 10.1053/meta.2001.27213).
49. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997 Sept; 1;100(5):1166-73. (doi: 10.1172/JCI119628).
50. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998 Oct; 47(10):1643-9. (doi: 10.2337/diabetes.47.10.1643).
51. Brochu M, Tchernof A, Dionne I, Sites C, Eltabbakh G, Sims E, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar; 86(3):1020-5. (doi: 10.1210/jcem.86.3.7365).

52. Evia-Viscarra ML, Guardado-Mendoza R. Comparison between metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity by different definitions among Mexican children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Feb; 25;33(2):215-222. (doi: 10.1515/jpem-2019-0077).
53. Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, Li M, et al. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr; 101(4):1816-25. (doi: 10.1210/jc.2015-3760).
54. Bervoets L, Massa G. Classification and clinical characterization of metabolically "healthy" obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 206 May; 1;29(5):553-60. (doi: 10.1515/jpem-2015-0395).
55. Nilsson P, Korduner J, Magnusson M. Metabolically Healthy Obesity (MHO)-New Research Directions for Personalised Medicine in Cardiovascular Prevention. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Feb; 17;22(2):18. (doi: 10.1007/s11906-020-1027-7).
56. Stefan N, Häring H, Hu F, Schulze M. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct; 1(2):152-62. (doi: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7).
57. Damanhoury S, Newton A, Rashid M, Hartling L, Byrne J, Ball G. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev.* 2018 Nov.; 19(11):1476-1491. (doi: 10.1111/obr.12721).
58. Margolis-Gil M, Yackobovitz-Gavan M, Phillip M, Shalitin S. Which predictors differentiate between obese children and adolescents with cardiometabolic complications and those with metabolically healthy obesity? *Pediatr Diabetes.* 2018 Nov; 19(7):1147-1155. (doi: 10.1111/pedi.12694).
59. van Vliet-Ostaptchouk J, Nuotio M, Slagter S, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014 Feb; 1; 14:9. (doi: 10.1186/1472-6823-14-9.).
60. Jung C, Lee W, Song K. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med.* 2017 Jul; 32(4):611-621. (doi: 10.3904/kjim.2016.259.).
61. Huang LO, Loos RJF, Kilpeläinen TO. Evidence of genetic predisposition for metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight. *Physiol Genomics.* 2018; 50 (3):169-178. (doi:10.1152/physiolgenomics.00044.2017).

62. Lin H, Zhang L, Zheng Y, Zheng R. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96 (47). (doi: 10.1097/MD.0000000000008838).
63. Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Dec; 3;159(11):758-69. (doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.).
64. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019 Mar; 92:51-60. (doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.).
65. 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*. 2018 Feb; 48:6-17. (doi: 10.1016/j.ejim.2017).
66. Wildman R, Muntner P, Reynolds K, McGinn A, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008 Aug; 11;168(15):1617-24. (doi: 10.1001/archinte.168.15.1617).
67. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug; 157(8):821-7 (doi: 10.1001/archpedi.157.8.821).
68. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name?. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110 (3):533-539. (doi:10.1093/ajcn/nqz133).
69. Llewellyn A, Simmonds M, Owen C, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016 Jan; 17(1):56-67. (doi: 10.1111/obr.12316).
70. Li S, Chen W, Srinivasan S, Xu J, Berenson G. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct; 1;176 Suppl 7(Suppl 7): S142-9. (doi: 10.1093/aje/kws236).

71. Rey-López J, de Rezende L, Pastor-Valero M, Tess B. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014 Oct; 15(10):781-90. (doi: 10.1111/obr.12198).
72. Shea J, Randell E, Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Mar; 19(3):624-30. (doi: 10.1038/oby.2010.174).
73. Yoo HK, Cheong Y, Bae RA, Park EW, Choi EY. Comparison of metabolic characteristics of metabolically healthy but obese (MHO) middle-aged men according to different criteria. *Korean J Fam Med*. 2013; 34 (4):281-288. (DOI: 10.4082/kjfm.2013.34.1.19).
74. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul; 28(7):412-9. (doi: 10.1007/BF00280883).
75. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl R. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan; 100(1):301-8. (doi: 10.1210/jc.2014-2674).
76. Schulze M. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019; 62 (4):558-566. (doi: 10.1007/s00125-018-4787-8).
77. Ogorodnikova A, Kim M, McGinn A, Muntner P, Khan U, Wildman R. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Mar; 20(3):651-9. (doi: 10.1038/oby.2011.243).
78. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, Andrada P, Ramírez B, Ibáñez P, et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care*. 2014 Oct; 37(10):2813-21. (doi: 10.2337/dc14-0937).
79. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019; 129(10):3978-3989. (doi: 10.1172/JCI129186). (PMID: 31524630).
80. Jung C, Lee M, Kang Y, Jang J, Leem J, et al. The risk of incident type 2 diabetes in a Korean metabolically healthy obese population: the role of systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar; 100(3):934-41. (doi: 10.1210/jc.2014-3885).

81. Gao M, Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang R, et al. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study. *PLoS Med.* 2020; 17 (10): e1003351. (doi:10.1371/journal.pmed.1003351).
82. Hill J, Wyatt H. The myth of healthy obesity. *Ann Intern Med.* 2013 Dec; 159(11):789-90. (doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00016).
83. Seo MH, Rhee EJ. Metabolic and Cardiovascular Implications of a Metabolically Healthy Obesity Phenotype. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea).* 2014; 29 (4):427-434. (doi: 10.3803/enm.2014.29.4.427).
84. Aguilar-Salinas C, García E, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez D, García-Ulloa A, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct; 93(10):4075-9. (doi: 10.1210/jc.2007-2724).
85. Karelis A, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004 Dec; 30(6):569-72. (doi: 10.1016/s1262-3636(07)70156-8).
86. Meigs J, Wilson P, Fox C, Vasan R, Nathan D, Sullivan L, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug; 91(8):2906-12. (doi: 10.1210/jc.2006-0594).
87. Alberti SG, Zimmet P, Saw J, Grundy SM. International Diabetes Federation. [Online]; 2006 Citado 22/03/2022. Disponible de: <http://www.idf.org/publications/idf-consensus-definition-metabolic-syndrome>
88. Expert panel on detection, evaluation, and treatment, of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment, of high blood cholesterol in adults. (Adult treatment panel III). *JAMA.* 2001; 285 (19):2486-2497. (doi: 10.1001/jama.285.19.2486).
89. Prince R, Kuk J, Ambler K, Dhaliwal J, Ball G. Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care.* 2014 May; 37(5):1462-8. (doi: 10.2337/dc13-1697).
90. Chiesa C, Pacifico L, Xi B, Cadenas-Sanchez C. Editorial: Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct; 28; 11:613703. (doi: 10.3389/fendo.2020.613703).

91. Yeste D, Clemente M, Campos A, Fábregas A, Mogas E, Soler L, et al. Diagnostic accuracy of the tri-ponderal mass index in identifying the unhealthy metabolic obese phenotype in obese patients. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Feb; 94(2):68-74. (doi: 10.1016/j.anpedi.2020.04.004).
92. Kvist H, Chowdhury B, Grangård U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr*. 1988 Dec; 48(6):1351-61. (doi: 10.1093/ajcn/48.6.1351).
93. Camhi S, Waring M, Sisson S, Hayman L, Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes*. 2013; 2013:984613. (doi: 10.1155/2013/984613).
94. Kim J, Tfayli H, Michaliszyn S, Lee S, Arslanian S. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jun; 105(6):1603-11. (doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.004).
95. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez J, Mendez M, Canal D, Fíto M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr*. 2014 Sep; 53(6):1345-53. (doi: 10.1007/s00394-013-0635-2).
96. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz M, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun; 98(6):2318-25. (doi: 10.1210/jc.2012-4253).
97. Goday A, Calvo E, Vázquez L, Caveda E, Margallo T, Catalina-Romero C, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health*. 2016 Apr; 16:248. (doi: 10.1186/s12889-016-2921-4).
98. Stefan N, Schick F, Häring H. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab*. 2017 Aug; 1;26(2):292-300. (doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008).
99. Galea S, Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol*. 2007 Sep; 17(9):643-53. (doi: 10.1016/j.annepidem.2007.03.013).
100. Lee Y, Wollam J, Olefsky J. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*. 2018 Jan; 11;172(1-2):22-40. (doi: 10.1016/j.cell.2017.12.025).

101. McLaughlin T, Liu L, Lamendola C, Shen LMJ, Rivas H, et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Dec; 34(12):2637-43. (doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304636).
102. Shoelson S, Lee J, Goldfine, AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Jul; 116(7):1793-801. (doi: 10.1172/JCI29069).
103. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008 Aug; 11;168(15):1609-16. (doi: 10.1001/archinte.168.15.1609).
104. Cuthbertson D, Steele T, Wilding J, Halford J, Harrold J, Hamer M, et al. What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *Int J Obes (Lond).* 2017 Jun; 41(6):853-865. (doi: 10.1038/ijo.2017.4).
105. Park H, Lee E, Cheon Y, Lee D, Yang K, Kim Y. The relationship between fat depot-specific preadipocyte differentiation and metabolic syndrome in obese women. *obese women. Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan; 76(1):59-66. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04141.x).
106. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovac P, Schön M, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Sep; 299(3):E506-15. (doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009).
107. Rolando Flores-Lázaro J, E RM, Rivas-Arancibia S. Metabolic consequences of the functional alterations of adipose tissue in obese patients. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2011; 74(3):157-165.
108. Lionetti L, Mollica M, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Feb; 19(2):146-52. (doi: 10.1016/j.numecd.2008.10.010).
109. Murdolo G, Hammarstedt A, Schmelz M, Jansson P, Smith U. Acute hyperinsulinemia differentially regulates interstitial and circulating adiponectin oligomeric pattern in lean and insulin-resistant, obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov; 94(11):4508-16. (doi: 10.1210/jc.2009-0431).
110. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016 Oct; 70(10):1024-31. (doi: 10.1136/jech-2015-206948).

111. de Vos W, Nieuwdorp M. Genomics: A gut prediction. *Nature*. 2013 Jun; 6;498(7452):48-9. (doi: 10.1038/nature12251).
112. Samocha-Bonet D, Dixit V, Kahn C, Leibel R, Lin X, Nieuwdorp M, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese--the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev*. 2014 Sep; 15(9):697-708. (doi: 10.1111/obr.12199).
113. Lotta L, Gulati P, Day F, Payne F, OH, van de Bunt M, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet*. 2017 Jan; 49(1):17-26. (doi: 10.1038/ng.3714).
114. Mitchell P, Parkin R, Kroh E, Fritz B, Wyman S, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jul; 29;105(30):10513-8. (doi: 10.1073/pnas.0804549105).
115. Rice T, Pérusse L, Bouchard C, Rao D. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Québec Family Study. *Obes Res*. 1996 May; 4(3):253-61. (doi: 10.1002/j.1550-8528.1996.tb00543.x.).
116. Harrington J, Phillips C. Nutrigenetics: bridging two worlds to understand type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014 Apr; 14(4):477. (doi: 10.1007/s11892-014-0477-1).
117. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec; 14;444(7121):860-7. (doi: 10.1038/nature05485).
118. Jung C, Lee M, Hwang J, Jang J, Leem J, Yang D, et al. Association of metabolically healthy obesity with subclinical coronary atherosclerosis in a Korean population. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Dec; 22(12):2613-20. (doi: 10.1002/oby.20883).
119. Hankinson A, Daviglus M, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar; 21(3):637-43. (doi: 10.1002/oby.20257).
120. Appel L, Moore T, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Sacks F, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997 Apr; 17;336(16):1117-24. (doi: 10.1056/NEJM199704173361601).
121. Willett W, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jun; 61(6 Suppl):1402S-1406S. (doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S).

122. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun; 21;378(25):e34. (doi: 10.1056/NEJMoa1800389).
123. The Editors Of The Lancet Diabetes Endocrinology. Retraction and republication-Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May; 7(5):334. (doi: 10.1016/S2213-8587(19)30073-7).
124. Fundación Dieta Mediterránea. [www.dietamediterranea.com](http://www.dietamediterranea.com). [Online]; 2023 Citado 18/06/2023. Disponible de: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/>
125. Karstoft K, Pedersen B. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2016 Feb; 94(2):146-50. (doi: 10.1038/icb.2015.101).
126. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts C, McKenzie S, Wu W, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun; 26;4(7):e002014. (doi: 10.1161/JAHA.115.002014).
127. Verheggen R, Maessen M, Green D, Hermus A, Hopman M, Thijssen D. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev*. 2016 Aug; 17(8):664-90. (doi: 10.1111/obr.12406).
128. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev*. 2010 Mar; 11(3):202-21. (doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00653.x).
129. de Rooij B, van der Berg J, van der Kallen C, Schram M, Savelberg H, Schaper N, et al. Physical Activity and Sedentary Behavior in Metabolically Healthy versus Unhealthy Obese and Non-Obese Individuals - The Maastricht Study. *PLoS One*. 2016 May; 3;11(5):e0154358. (doi: 10.1371/journal.pone.0154358).
130. Hills A, Andersen L, Byrne N. Physical activity and obesity in children. *Br J Sports Med*. 2011 Sep; 45(11):866-70. (doi: 10.1136/bjsports-2011-090199).
131. Kanagasabai T, Dhanoa R, Kuk J, Ardern C. Association between Sleep Habits and Metabolically Healthy Obesity in Adults: A Cross-Sectional Study. *J Obes*. 2017; 2017:5272984. (doi: 10.1155/2017/5272984.).

132. Block J, He Y, Zaslavsky A, Ding L, Ayanian J. Psychosocial stress and change in weight among US adults. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul; 15;170(2):181-92. (doi: 10.1093/aje/kwp104).
133. Wardle J, Chida Y, Gibson E, Whitaker K, Steptoe A. Stress and adiposity: a meta-analysis of longitudinal studies. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Apr; 19(4):771-8. (doi: 10.1038/oby.2010.241).
134. Tomiyama A. Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol.* 2019 Jan; 4;70:703-718. (doi: 10.1146/annurev-psych-010418-102936).
135. Brewis A, Wutich A, Falletta-Cowden A, Rodriguez-Soto I. Body norms and fat stigma in global perspective. *Curr. Anthropol.* 2011; 52(2):269–76.
136. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpanah F, Barzin M, Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes (Lond).* 2015 Mar; 39(3):514-9. (doi: 10.1038/ijo.2014.176).
137. Serbis A, Giapros V, Paschou S, Siomou E. Children with metabolically healthy obesity have a worse metabolic profile compared to normal-weight peers: a cross-sectional study. *Endocrine.* 2021 Sept; 73(3):580-587. (doi: 10.1007/s12020-021-02762-6).
138. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020 May; 1;41(3):bnaa004. (doi: 10.1210/endrev/bnaa004).
139. Palau-Rodriguez M, Garcia-Aloy M, Miñarro A, Bernal-Lopez M, Brunius C, Gómez-Huelgas R. Effects of a long-term lifestyle intervention on metabolically healthy women with obesity: Metabolite profiles according to weight loss response. *Clin Nutr.* 2020 Jan; 39(1):215-224. (doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.018).
140. Barlow S, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007 Dec; 120 Suppl 4:S164-92. (doi: 10.1542/peds.2007-2329C).
141. Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, Clark J, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov; 4(11):913-921. (doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0).
142. Franz M, VanWormer J, Crain A, Boucher J, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum

- 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc.* 2007 Oct; 107(10):1755-67. (doi: 10.1016/j.jada.2007.07.017).
143. Bell J, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014 Jun; 15(6):504-15. (doi: 10.1111/obr.12157).
144. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, A C, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov; 2;6:33. (doi: 10.1186/1471-230X-6-33).
145. Rochlani Y, Pothineni N, Kovelamudi S, Mehta J. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug; 11(8):215-225. (doi: 10.1177/1753944717711379).
146. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M. SC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep; 1;39(33):3021-3104. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339).
147. Hwang L, Bai C, Sun C, Chen C. Prevalence of metabolically healthy obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21(2):227-33. (PMID: 22507609).
148. Lee S, Kim S, Cho G, Baik I, Lim H, Park C, et al. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based cohort study. *J Hypertens.* 2013 Jan; 31(1):145-51. (doi: 10.1097/HJH.0b013e32835a3637).
149. Kang Y, Jung C, Jang J, Hwang J, Kim E, Park J, et al. The association of incident hypertension with metabolic health and obesity status: definition of metabolic health does not matter. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Aug; 85(2):207-15. (doi: 10.1111/cen.13074).
150. Sinaiko A, Gomez-Marin O, Prineas R. Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and Adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr.* 1989 Apr; 114(4 Pt 1):664-9. (doi: 10.1016/s0022-3476(89)80718-8).
151. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr.* 2005 Nov; 147(5):651-6. (doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.008).
152. de la Cerda-Ojeda F, Herrero-Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. 2014. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:171-89.

153. Ding W, Yan Y, Zhang M, Cheng H, Zhao X, Hou D, et al. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 2015 Sep; 29(9):548-54. (doi: 10.1038/jhh.2014.124).
154. Henry R, Kostense P, Bos G, Dekker J, Nijpels G, Heine R, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002 Oct; 62(4):1402-7. (doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid571.x).
155. Echouffo-Tcheugui J, Short M, Xanthakis V, Field P, Sponholtz T, Larson M, et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar; 1;104(3):738-752. (doi: 10.1210/jc.2018-01321).
156. Jung C, Lee M, Kang YHJ, Kim E, Park J, al. e. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. *Kidney Int*. 215 Oct; 88(4):843-50. (doi: 10.1038/ki.2015.183).
157. Chang A, Surapaneni A, Kirchner H, Young A, Kramer H, Carey D, et al. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Kidney Function Decline. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Apr; 26(4):762-768. (doi: 10.1002/oby.22134. Epub 2018 Mar 2).
158. Arora S, Dunkley L, Waldman L, Chin V, Umpaichitra V. Kidney function in minority children and adolescents with metabolically healthy and unhealthy obesity. *Clin Obes*. 2020 Feb; 10(1):e12345. (doi: 10.1111/cob.12345).
159. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze M. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jun; 23(9):956-66. (doi: 10.1177/2047487315623884).
160. Caleyachetty R, Thomas G, Toulis K, Mohammed N, Gokhale K, Balachandran K, et al. Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep; 19;70(12):1429-1437. (doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763).
161. Rhee E, Seo M, Kim J, Jeon W, Park S, Park C, et al. Metabolic health is more closely associated with coronary artery calcification than obesity. *PLoS One*. 2013 Sep; 11;8(9):e74564. (doi: 10.1371/journal.pone.0074564).
162. Chaychenko T. Risk related cardiovascular changes in metabolically healthy obese adolescents. *Polish Annals of Medicine*. 2016; 23(2):87-91. (<https://doi.org/10.1016/j.poamed.2016.01.006>).

163. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul; 97(7):2482-8. (doi: 10.1210/jc.2011-3475).
164. Ortega F, Cadenas-Sanchez c, Migueles J, Labayen I, Ruiz J, Sui X, 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.* 2018; 61 (2):190-205. (doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.008).
165. Kuk J, Rotondi M, Sui X, Blair S, Ardern C. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018 Oct; 8(5):305-312. (doi: 10.1111/cob.12263).
166. Khokhar A, Chin V, Perez-Colon S, Farook T, Bansal S, Kochummen E, et al. Differences between Metabolically Healthy vs Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Natl Med Assoc.* 2017 Autum; 109(3):203-210. (doi: 10.1016/j.jnma.2017.02.008).
167. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995; 854:1-452. (PMID: 8594834).
168. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood A, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011 Mar; 26;377(9771):1085-95. (doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0).
169. Lee H, Yang H, Song H, Chang H, Kang J, Lee S, et al. Metabolic health is more closely associated with decrease in lung function than obesity. *PLoS One.* 2019 Jan; 23;14(1):e0209575. (doi: 10.1371/journal.pone.0209575 PMID: 30673715).
170. Genovesi S, Antolini L, Orlando A, Gilardini L, Bertoli S, Giussani M, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Feb; 7;11:27. (doi: 10.3389/fendo.2020.00027).
171. Mokha J, Srinivasan S, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 2010 Oct; 11;10:73. (doi: 10.1186/1471-2431-10-73).

172. Quanjer P, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall G, Culver B, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec; 40(6):1324-43. (doi: 10.1183/09031936.00080312).
173. Morris J, Temple W. Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prev Med*. 1985 Sep; 14(5):655-62. (doi: 10.1016/0091-7435(85)90085-4).
174. Castrejón-Vázquez M, Galicia-Tapia J, Guido-Bayardo R, Ortiz-Contreras F, Cícero-Sabido R, Vargas-Camaño, et al. Pulmonary age-chronological age relation as indicator of improvement and severity of patients with bronchial asthma. *Rev Alerg Mex*. 2014 Oct-Dec; 61(4):305-16. (PMID: 25473868).
175. Melo S, Melo V, Melo E, Menezes Filho R, Castro V, Barreto M. Accelerated lung aging in patients with morbid obesity. *J Bras Pneumol*. 2010 Nov-Dec; 36(6):746-52. (doi: 10.1590/s1806-37132010000600012).
176. Molina-Luque R, Romero-Saldaña M, Álvarez-Fernández C, Rodríguez-Guerrero E, Hernández-Reyes A, Molina-Recio G. Waist to Height Ratio and Metabolic Syndrome as lung dysfunction predictors. *Sci Rep*. 2020 Apr; 29;10(1):7212. (doi: 10.1038/s41598-020-64130-0).
177. Cardet J, Ash S, Kusa T, Camargo CJ, Israel E. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J*. 2016 Aug; 48(2):403-10. (doi: 10.1183/13993003.00246-2016).
178. Melo L, Silva M, Calles A. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014 Jan-Mar; 12(1):120-5. (doi: 10.1590/s1679-45082014rw2691).
179. Do J, Park C, Lee Y, Yoon K. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population. *Sci Rep*. 2019 Oct; 4;9(1):14308. (doi: 10.1038/s41598-019-50488-3).
180. Peters U, Suratt B, Bates J, Dixon A. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest*. 2018 Mar; 153(3):702-709. (doi: 10.1016/j.chest.2017.07.010).
181. Cotes J, Chinn D, Reed J. Body mass, fat percentage, and fat free mass as reference variables for lung function: effects on terms for age and sex. *Thorax*. 2001 Nov; 56(11):839-44. (doi: 10.1136/thorax.56.11.839).

182. Dekkers BSD, Tran T, Zaagsma J, Meurs H. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 Oct; 41(4):494-504. (doi: 10.1165/rcmb.2008-0251OC).
183. Lee E, In K, Ha E, Lee K, Hur G, Kang E, et al. Asthma-like symptoms are increased in the metabolic syndrome. *J Asthma*. 2009 May; 46(4):339-42. (doi: 10.1080/02770900802660931).
184. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax*. 1997 Feb; 52(2):166-70 (doi: 10.1136/thx.52.2.166).
185. Dixon A, U P. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Sep; 12(9):755-767. (doi: 10.1080/17476348.2018.1506331).
186. Lee J, Park H, Kwon M, Ham S, Lim S, Song J. The effect of metabolic health and obesity on lung function: A cross sectional study of 114,143 participants from Kangbuk Samsung Health Study. *PLoS One*. 2022 Apr; 13;17(4):e0266885. (doi: 10.1371/journal.pone.0266885). (PMID: 35417494).
187. Song J, Lee J, Lim S, Gil H, Chang Y, Ryu S. Metabolically healthy and unhealthy obesity and the development of lung dysfunction. *Sci Rep*. 2023 Mar; 27;13(1):4938. (doi: 10.1038/s41598-023-31960-7).
188. Price G, Uauy R, Breeze E, Bulpitt C, Fletcher A. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug; 84(2):449-60. (doi: 10.1093/ajcn/84.1.449).
189. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, Paulmichl K, Kammerhofer D, Schnedl W, et al. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Jul; 121(7):384-90. (doi: 10.1055/s-0033-1341440).
190. Melo Salor JA. *Child. Growth Standards for 0-5 years, 2006 and WHO Growth Reference 5-19 years. Table of BMI Values for the Diagnosis of Childhood Overweight and Obesity*. Geneva, Switzerland.: World Health Organization; 2017.
191. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions*. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39 Suppl 1:S4-5. (doi: 10.2337/dc16-S003).
192. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check

index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 April; 115(4):e500-3. (doi: 10.1542/peds.2004-1921).

193. World Health Organization. World Health Organization. [Online]; 2022 Citado 29/08/2022. Disponible de: [https://www.who.int/es/health-topics/adolescent-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1)

194. Zimmet P, Alberti K, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct; 8(5):299-306. (doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x).

195. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follmann D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul; 85(7):2402-10. (doi: 10.1210/jcem.85.7.6661).

196. Callaway C, Chumlea W, Bouchard C, Himes J, Lohman T, Martin A, et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. 4445th ed. Campaign: Human Kinetics Books; 1998.

197. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, Dillon M, Ferreira I, Invitti C, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión [Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of hypertension]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Jul; 73(1):51.e1-28. (doi: 10.1016/j.anpedi.2010.04.001).

198. National high blood pressure education program working group in high blood pressure in children and adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2):555-76.

199. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct; 25;112(17):2735-52. (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404).

200. IPAQ Group. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and Long Forms. [Online]; 2005 Citado 10/10/2021. Disponible de:

<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=5641f4c36143250eac8b45b7&assetKey=AS%3A294237418606593%401447163075131>

201. Campaña 2007 sobre Alcohol. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Online]; 2007 Citado 10/10/2021. Disponible de:  
<http://www.msssi.gob.es/campañas/campanas07/alcoholmenores5.htm>
202. Molina-Luque R, Romero-Saldaña M, Álvarez-Fernandez C, Bennasar-Veny M, Álvarez-López A, Molina-Recio G. Equation Córdoba: A Simplified Method for Estimation of Body Fat (ECORE-BF). *Int. J. Environ. Res. PublicHealth*. 2019; 16 (22):4529. (doi: 10.3390/ijerph16224529).
203. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*. 2009 Oct; 120(16):1640-5. (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644).
204. Molina-Diaz R, Guija-Villa E, Ortega-Marlasca MM, Gonzalez-Delgado A, García-Matarín L, Alguacil-Cubero P, et al. La medición correcta de la presión arterial. In *Sociedad Andaluza de medicina familiar Gdha. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria.*: Junta de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud.; 2006. p. 35-41.
205. García-Rio F, Calle M. *Normativa sobre la espirometría (revisión 2013)*. Barcelona, Spain: Separ; 2013.
206. Molina-Luque R, Molina-Recio G, de-Pedro-Jiménez D, Álvarez Fernández C, García-Rodríguez M, et al. The Impact of Metabolic Syndrome Risk Factors on Lung Function Impairment: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023 Sep; 5;9:e43737. (doi: 10.2196/43737).
207. Chun S, Lee S, Son H, Noh H, Oh H, Jang H, et al. Clinical Characteristics and Metabolic Health Status of Obese Korean Children and Adolescents. *Korean J Fam Med*. 2015 Sept; 36(5):233-8. (doi: 10.4082/kjfm.2015.36.5.233).
208. Vukovic R, Milenkovic T, Mitrovic K, Todorovic S, Plavsic L, Vukovic A. Preserved insulin sensitivity predicts metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2015 Dec; 174(12):1649-55. (doi: 10.1007/s00431-015-2587-4).
209. Cadenas-Sanchez C, Ruiz J, Labayen I, Huybrechts I, Manios Y, González-Gross M, et al. Prevalence of Metabolically Healthy but Overweight/Obese Phenotype and Its Association With

Sedentary Time, Physical Activity, and Fitness. *J Adolesc Health*. 2017 Jul; 61(1):107-114. (doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.01.018).

210. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. *Eur J Pediatr*. 2012 Sept; 171(9):1331-7. (doi: 10.1007/s00431-012-1724-6).

211. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun; 350(23):2362-74. (doi: 10.1056/NEJMoa031049).

212. Cali A, Man C, Cobelli C, Dziura J, Seyal A, Shaw M, et al. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2009 Mar; 32(3):456-61. (doi: 10.2337/dc08-1274).

213. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, A GV, Calvo Rey C, Alcázar Villar M. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)*. 2007 May; 66(5):481-90. (doi: 10.1157/13102513).

214. Corica D, Oreto L, Pepe G, Calabrò M, Longobardo L, Morabito L, et al. Precocious Preclinical Cardiovascular Sonographic Markers in Metabolically Healthy and Unhealthy Childhood Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar; 3;11:56. (doi: 10.3389/fendo.2020.00056).

215. Tropeano A, Corica DL, Pomi A, Pepe G, Morabito L, Curatola S, et al. The metabolic syndrome in pediatrics: do we have a reliable definition? A systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2021 Jul; 1;185(2):265-278. (doi: 10.1530/EJE-21-0238).

216. Chung I, Park S, Park M, Yoo E. Waist-to-Height Ratio as an Index for Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results from the 1998-2008 KNHANES. *Yonsei Med J*. 2016 May; 57(3):658-63. (doi: 10.3349/ymj.2016.57.3.658).

217. Romero Saldaña M, Tauler P, Fuentes Jimenez FJ, Vaquero Abellan M, Lopez Gonzalez AA, Aguiló A, et al. Validation of a non-invasive method for the early detection of metabolic syndrome: a diagnosis accuracy test in a working population. *BMJ Open*. 2018; 8 (10):e020476. (doi: 10.1136/bmjopen-2017-020476).

218. Romero-Saldaña M, Fuentes-Jimenez F, Vaquero-Abellán M, Álvarez-Fernández C, Molina-Recio G, Lopez-Miranda J. New non-invasive method for early detection of metabolic syndrome in the working population. *Eur J. Cardiovasc. Nurs.* 2016; 15(7). (doi: 10.1177/1474515115626622).
219. Raya-Cano E, Molina-Recio G, Romero-Saldaña M, Álvarez-Fernández C, Hernández-Reyes A, Molina-Luque R. Comparación de índices antropométricos, clásicos y nuevos para el cribado de Síndrome Metabólico en población adulta laboral. *Revista Española de Salud Pública.* 2020; 94 (1):e1-e13.
220. Estrella ML, Pirzada A, Durazo-Arvizu RA, Cai J, Giachello AL, Gacinto RE, et al. Correlates of and Body Composition Measures Associated with Metabolically Healthy Obesity Phenotype in Hispanic/Latino Women and Men: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Journal of obesity.* 2019; 125456. (<https://doi.org/10.1155/2019/1251456>).
221. Busquets-Cortés C, López C, Paublíni H, Arroyo Bote S, López-González Á, et al. Relationship between Atherogenic Dyslipidaemia and Lipid Triad with Different Scales of Overweight and Obesity in 418,343 Spanish Workers. *J Nutr Metab.* 2022 Aug; 9;2022:9946255. (doi: 10.1155/2022/9946255).
222. Wang J, Xue D, Shi B, Xia L, Chen W, Liu L, et al. Sleep duration and metabolic body size phenotypes among Chinese young workers. *Front Public Health.* 2022 Oct; 5;10:1017056. (doi: 10.3389/fpubh.2022.1017056).
223. Wang B, Zhuang R, Luo X, Yin L, Pang C, Feng T, et al. Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2015 Oct; 47(11):839-45. (doi: 10.1055/s-0035-1559767).
224. Wang J, Xia P, Ma M, Li Y, Geng TZY, al. e. Trends in the Prevalence of Metabolically Healthy Obesity Among US Adults, 1999-2018. *JAMA Netw Open.* 2023 Mar; 1;6(3):e232145 (doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.2145).
225. Lee Y, Tsao Y, Yang C, Chuang C, Yu W, Chen J, et al. Association between risk factors of metabolic syndrome with lung function. *Eur J Clin Nutr.* 2020 May; 74(5):811-817. (doi: 10.1038/s41430-018-0369-6).
226. Baffi C, Wood L, Winnica D, Strollo PJ, Gladwin M, Que L, et al. Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest.* 2016 Jun; 149(6):1525-34. (doi: 10.1016/j.chest.2015.12.034).

227. Lavie C, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega F, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Mar-Apr; 58(5):537-47. (doi: 10.1016/j.pcad.2016.01.008.).
228. Lavie C, Sharma A, Alpert M, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani R, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Jan-Feb; 58(4):393-400 (doi: 10.1016/j.pcad.2015.12.003).
229. Surui Y, Lei Z, Fengyuan W, Kejie C. Obesity Paradox in Lung Diseases: What Explains It? *Obes Facts*. 2023 Jul; 18(<https://doi.org/10.1159/000531792>).
230. Guerra S, Sherrill D, Venker C, Ceccato C, Halonen M, Martinez F. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*. 2010 Jun; 65(6):499-504. (doi: 10.1136/thx.2009.126052).
231. Ford ES, Cunningham TJ, Mercado CI. Lung function and metabolic syndrome: Findings of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. *J Diabetes*. 2014 Nov; 6(6):603-13. (doi: 10.1111/1753-0407.12136).
232. Mafort T, Rufino R, Costa C, Lopes A. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Jul; 12;11:28. (doi: 10.1186/s40248-016-0066-z).
233. Chen W, Wang C, Wu L, Kao T, Chan J, Chen Y, et al. Relationship between lung function and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2014 Oct; 9;9(10):e108989. (doi: 10.1371/journal.pone.0108989).
234. Saavedra J, Brellenthin A, Song B, Lee D, Sui X, Blair S. Associations of cardiorespiratory fitness and body mass index with incident restrictive spirometry pattern. *Br J Sports Med*. 2023 Aug; 57(16):1011-1017 (doi: 10.1136/bjsports-2022-106136).
235. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Apr; 1;95(7):433-441. (PMID: 28409593.).
236. Barnes P, Burney P, Silverman E, Celli B, Vestbo J, Wedzicha J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec; 3;1:15076. (doi: 10.1038/nrdp.2015.76).
237. Park S, Richardson C, Holleman R, Larson JL. Physical activity in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003-2006). *Heart Lung*. 2013 Jul-Aug; 42(4):235-40. (doi: 10.1016/j.hrtlng.2013.04.005).

238. Dogra S, Good J, Buman M, Gardiner P, Stickland M, Copeland J. Movement behaviours are associated with lung function in middle-aged and older adults: a cross-sectional analysis of the Canadian longitudinal study on aging. *BMC Public Health*. 2018 Jul; 3;18(1):818 (doi: 10.1186/s12889-018-5739-4).
239. Dharmage S, Bui D, Walters E, Lowe A, Thompson B, Bowatte G, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2023 Mar; 11(3):273-282. (doi: 10.1016/S2213-2600(22)00364-2).

**C**UARTA

**P**ARTE

# 8. ANEXOS

## 8.1. Artículos publicados.

- Artículo indexado en JCR: Guzmán-García J-M; Romero-Saldaña M; Molina-Recio G; Álvarez-Fernandez C; Raya-Cano E; and Molina-Luque R. Diagnostic accuracy of the waist-to-height ratio and other anthropometric indices for metabolically healthy obesity in the working population. *Front Nutr.* 2022 Nov 16;9:962054. doi: 10.3389/fnut.2022.962054. PMID: 36466409; PMCID: PMC9709429. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.962054>  
*Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2022): 5,0] [Rank: 28/88] [Cuartil: Q2]*
- Artículo indexado en JCR: Guzmán-García JM, Romero-Saldaña M, Molina-Recio G, Fonseca-Del Pozo FJ, Raya-Cano E, Molina-Luque R. Diagnostic accuracy of anthropometric indices for metabolically healthy obesity in child and adolescent population. *Pediatr Res.* 2023 Nov;94(5):1824-1831. doi: 10.1038/s41390-023-02693-0. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37308682. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02693-0>  
*Indicio de calidad: [Factor de impacto (JCR 2022): 3,6] [Rank: 23/130] [Cuartil: Q1]*

## 8.2. Resumen de las comunicaciones científicas publicadas derivadas de esta tesis.

**8.2.1. X Congreso de Investigadores en Formación “El arte de investigar”. Escuela de Doctorado Educo y Eida<sup>3</sup> de la Universidad de Córdoba. Presentando la comunicación oral: “Predictores de obesidad metabólicamente sana en población laboral”. Del 3 al 6 de mayo de 2022.**

**Autores:** Guzmán-García José-Miguel<sup>1</sup>, Molina-Luque Rafael<sup>1,2</sup>, Álvarez-Fernández Carlos<sup>3</sup>, Romero-Saldaña Manuel<sup>1,2</sup>.

1 – Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba, Córdoba, España.

2 – Grupo Asociado de Investigación Estilos de Vida, Innovación y Salud del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España.

3 – Departamento de Seguridad y Salud Laboral, Ayuntamiento de Córdoba, Córdoba, España.

**Palabras clave:** Obesidad metabólicamente sana, índices antropométricos, obesidad.

**Introducción:** La obesidad es una acumulación excesiva de tejido adiposo en el organismo, de origen multifactorial, que incrementa el riesgo de sufrir alteraciones cardiometabólicas y desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles (ECNTs). En este contexto, surge el fenotipo definido como obesidad metabólicamente sana (MHO), para diferenciarlo de la obesidad metabólicamente insana (MUO) {1,2}. Los sujetos con MHO se caracterizan por tener un IMC superior a 30; un porcentaje de grasa en el rango de obesidad, con una distribución no visceral; un perfil metabólico con una elevada sensibilidad a la insulina, una baja incidencia de HTA; un perfil lipídico favorable y un bajo nivel de respuestas inflamatorias sistémicas {3}. Estas características favorecen que presenten la mitad del riesgo de desarrollar ECNTs, en comparación con sujetos MUO {4}. A pesar del creciente interés en la MHO, no existen unos criterios armonizados para definirla, por lo que las implicaciones del fenómeno y su propia existencia son aún objeto de debate. La evidencia muestra que la condición de MHO no es estática, siendo necesario anticiparse a la transición hacia el estado MUO a través de la observación de indicadores antropométricos. Por todo lo comentado, el objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de MHO según diferentes criterios diagnósticos y proponer variables que ayuden a su detección precoz.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal sobre población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba. El análisis se basó en los resultados del programa de vigilancia de la salud realizado en 2016. Se incluyeron en el estudio todos los trabajadores que tenían un examen de salud laboral completo.

La variable resultado del estudio fue la MHO establecida a través de diferentes criterios diagnósticos: Aguilar-Salinas {5}, la IDF {6} y NCEP-ATP III {7}, siendo obligatorio en los tres, que el trabajador presente obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Por otra parte, las variables independientes que se recogieron fueron; sociodemográficas, de estilos de vida, antropométricas, clínicas y analíticas.

Todos los trabajadores fueron informados, verbalmente y por escrito, sobre los objetivos del estudio, y se recogió el consentimiento informado de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. El protocolo del estudio cumplió con la Declaración de Helsinki para realizar investigaciones médicas con seres humanos y fue aprobado por el Comité de Bioética de Córdoba (4427/Número de acta 295).

Se realizaron curvas operador receptor (COR) y se calculó el área bajo la curva (ABC) para determinar la capacidad discriminante de las variables independientes para el MHO. Se determinaron los puntos de corte para cada variable predictiva según el mejor índice de Youden (J). Para el análisis estadístico se utilizaron los programas informáticos SPSS (22.0) y EPIDAT (3.1 y 4.2).

**Resultados:** De los 635 trabajadores el 67,9% eran hombres, con una edad que osciló entre los 22 y los 66 años en el total de la población. Con respecto a la MHO, la prevalencia observada varió en función de los criterios empleados oscilando entre el 6,6% y el 9% de la población estudiada.

El índice cintura talla (ICT) fue el indicador con mayor capacidad discriminante para MHO, mostrando para un punto de corte de 0,55 una sensibilidad del 87% y una especificidad del 78%. Los resultados mostrados en la **Tabla 1** evidencian que la capacidad diagnóstica y el mejor punto de corte del ICT se mantienen constantes para los tres criterios de MHO empleados y para el diagnóstico de síndrome metabólico (SMET) según la definición armonizada. La mayor diferencia se observó en el valor predictivo positivo, creciendo con el incremento de la prevalencia de la entidad clínica estudiada.

*Tabla 1. Comparación de la bondad de ajuste y precisión diagnóstica del índice cintura talla para Síndrome Metabólico y Obesidad Metabólicamente Sana*

Entidad Clínica	Prevalencia	ABC (IC95%)	VC	Se	Es	J	VPP	VPN	IV	RVP	RVN
MHO:		0,88									
IDF	6,3%	(0,840-0,920)	0,55	0,925	0,768	0,693	0,211	0,994	0,778	3,99	0,10
MHO:		0,86									
Aguilar-Salinas	6,6%	(0,822 – 0,892)	0,55	0,881	0,756	0,637	0,202	0,988	0,763	3,6	0,16
MHO:		0,88									
NCEP ATP III	9%	(0,840 – 0,910)	0,55	0,825	0,777	0,602	0,268	0,978	0,781	3,7	0,22

ABC: Área bajo la curva; VC: Valor de corte; Se: Sensibilidad; Es: Especificidad; J: Índice de youden; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IV: Índice de validez; RVP: Razón de verosimilitud positivo; RVN: Razón de verosimilitud negativo

**Conclusiones:** La prevalencia de MHO en población laboral se encuentra entre el 6,6% y el 9% de los trabajadores estudiados según el criterio empleado en su identificación. Las variables estudiadas que mayor capacidad discriminante mostraron fueron la circunferencia de cintura (CC) y el ICT. Aunque mostraron índices de validez similares, el ICT presentó una capacidad diagnóstica

mayor, independientemente del criterio diagnóstico empleado. No obstante, a pesar de no presentar una capacidad discriminante tan elevada como los anteriores, el porcentaje de grasa corporal (%GC) resultó ser un indicador de adiposidad corporal más fiable y estable que la CC.

#### Referencias bibliográficas:

{1} Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14 (9)(doi:10.1186/1472-6823-14-9): p. 14:9.

{2} Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35 (7):971-981.(doi:10.1038/ijo.2010.216): p. 971-981.

{3} Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Jang JE, Leem J, Yoonoo J, et al. The risk of incident type 2 diabetes in a Korean metabolically healthy obese population: the role of systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (3):934-941.(DOI: 10.1210/jc.2014-3885).

{4} Lin H, Zhang L, Zheng Y, Zheng R. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (47).(doi: 10.1097/MD.0000000000008838).

{5} Aguilar-Salinas C, García E, Robles L, Ruiz-Gomez DG, Riaño D, García-Ulloa A, et al. High adiponectin concentrations are associated with metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (10):4075-4079.(DOI: 10.1210/jc.2007-2724)

{6} Alberti SG, Zimmet P, Saw J, Grundy SM. International Diabetes Federation. [Online].; 2006 [cited 2022 Marzo 22. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome#:~:text=IDF%20Consensus%20Worldwide%20Definition%20of%20the%20Metabolic%20Syndrome,abdominal%20obesity%2C%20high%20cholesterol%20and%20high%20>

{7} Expert panel on detection, evaluation, and treatment, of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment, of high blood cholesterol in adults.(Adult treatment panel III). *JAMA*. 2001; 285 (19):2486-2497.(doi: 10.1001/jama.285.19.2486).

**8.2.3 I Congreso Iberoamericano de Antropometría Aplicada. Universidad de Almería. El 21 y 22 de octubre de 2022. Presentando la comunicación oral: “Precisión diagnóstica de índices antropométricos para obesidad metabólicamente sana en población laboral”.**

**Autores:** Guzmán-García, José Miguel<sup>1,2</sup>; Molina-Luque, Rafael<sup>2,3</sup>; Romero-Saldaña, Manuel<sup>2,3</sup>; Molina-Recio, Guillermo<sup>2-3</sup>; Raya-Cano, Elena<sup>2</sup>; Álvarez-Fernández, Carlos<sup>4</sup>.

1. Centro Penitenciario de Córdoba, Córdoba, España.

2. Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba, Córdoba, España.

3. Grupo Asociado de Investigación Estilos de Vida, Innovación y Salud del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España.

4. Departamento de Seguridad y Salud Laboral, Ayuntamiento de Córdoba, Córdoba, España.

**Palabras clave:** Obesidad metabólicamente sana; índices antropométricos; obesidad.

**Introducción:** En el actual contexto obesogénico surge el fenotipo “obeso metabólicamente sano” (MHO) para diferenciarse del “obeso metabólicamente no sano” (MUO) {1,2}. Los sujetos MHO se caracterizan por tener un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, un porcentaje de grasa en el rango de obesidad, con una distribución no visceral; una elevada sensibilidad a la insulina, una baja incidencia de HTA, un perfil lipídico favorable y un bajo nivel de respuestas inflamatorias sistémicas {3}. Estas características favorecen que presenten la mitad del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, comparados con sujetos MUO {4}.

**Objetivos:** Proponer variables antropométricas para la detección precoz de MHO.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal sobre población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba, España, en 2016. La variable resultado fue MHO a través de diferentes criterios diagnósticos: Aguilar-Salinas {5}, IDF {6} y NCEP-ATP III {7}, en presencia de obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Se realizaron curvas operador receptor, y se calculó el área bajo la curva, determinándose los puntos de corte para cada variable predictiva según el mejor índice de Youden. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas SPSS y EPIDAT.

**Resultados:** El índice cintura talla (ICT) fue el indicador con mayor capacidad discriminante para MHO. Los resultados (**Tabla 1**) evidencian que la capacidad diagnóstica y el mejor punto de corte

del ICT se mantienen constantes para los tres criterios de MHO y para el diagnóstico de síndrome metabólico según la definición armonizada {8}.

**Conclusiones:** Las variables que mayor capacidad discriminante mostraron para MHO fueron la circunferencia de cintura (CC) y el ICT, presentando este último una capacidad diagnóstica mayor, independientemente del criterio diagnóstico empleado. A pesar de no presentar una capacidad discriminante tan elevada, el porcentaje de grasa corporal (%GC) resultó ser un indicador de adiposidad corporal más fiable y estable que la CC.

**Referencias:**

{1} Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14 (9) doi:10.1186/1472-6823-14-9

{2} Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35 (7):971-981. doi:10.1038/ijo.2010.216

{3} Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Jang JE, Leem J, Yoonoo J, et al. The risk of incident type 2 diabetes in a Korean metabolically healthy obese population: the role of systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (3):934-941. doi: 10.1210/jc.2014-3885

{4} Lin H, Zhang L, Zheng Y, Zheng R. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and metaanalysis. *Medicine(Baltimore).* 2017;96(47). doi:10.1097/MD.0000000000008838

{5} Aguilar-Salinas C, García E, Robles L, Ruiz-Gomez DG, Riaño D, García-Ulloa A, et al. High adiponectin concentrations are associated with metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (10):4075-4079. doi: 10.1210/jc.2007-2724

{6} Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* (2006) 23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

{7} Expert panel on detection, evaluation, and treatment, of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment, of high blood cholesterol in adults.(Adult treatment panel III). *JAMA.* 2001; 285 (19):2486-2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486

{8} Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A joint interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation. *Circulation*(2009)120(16):1640-1645.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

### Figuras y/o tablas:

**Tabla 1. Comparación de la bondad de ajuste y precisión diagnóstica del índice cintura talla para Síndrome Metabólico y Obesidad Metabólicamente Sana**

Entidad Clínica	Prevalencia	ABC	VC	Se	Es	J	VPP	VPN	IV	RVP	RVN
Síndrome metabólico	14,4%	0,89	<b>0,55</b>	0,857	0,82	0,680	0,443	0,971	0,824	4,7	0,17
MHO: IDF	6,3%	0,88	<b>0,55</b>	0,925	0,768	0,693	0,211	0,994	0,778	4,0	0,10
MHO: Aguilar-Salinas	6,6%	0,86	<b>0,55</b>	0,881	0,756	0,637	0,202	0,988	0,763	3,6	0,16
MHO: NCEP ATP III	9%	0,88	<b>0,55</b>	0,825	0,777	0,602	0,268	0,978	0,781	3,7	0,22

ABC: Área bajo la curva; VC: Valor de corte; Se: Sensibilidad; Es: Especificidad; J: Índice de youden; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IV: Índice de validez; RVP: Razón de verosimilitud positivo; RVN: Razón de verosimilitud negativo

#### 8.2.4 XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Obesidad. Organizado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, y celebrado del 16 al 18 de noviembre de 2022, en Barcelona. Presentando la comunicación oral; “Prevalencia de obesidad metabólicamente sana y síndrome metabólico en niños y adolescentes en un área rural de Córdoba, España. Grado de acuerdo entre criterios”.

**Introducción:** Un porcentaje variable de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad no padecen comorbilidades cardiometabólicas. Para describir a este subgrupo poblacional surge el fenotipo denominado obesidad metabólicamente sana (MHO). Ningún grado de obesidad es saludable, y una correcta estratificación del riesgo permitiría enfocar los esfuerzos más intensos sobre la población con un grado de obesidad más insalubre, a la vez que se trataría de identificar la obesidad metabólicamente sana de manera precoz para evitar su progresión y reducir así los costes sanitarios.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de síndrome metabólico (SMET) y de MHO en población infante-juvenil según diferentes criterios diagnósticos. Determinar el grado de acuerdo entre los distintos criterios para discriminar obesidad metabólicamente sana.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal en 265 niños y adolescentes en un área rural de Córdoba, España, en 2018. La variable resultado fue la MHO, establecida en base a tres criterios: Damanhoury, índice HOMA-IR de resistencia a la insulina, y una combinación de los dos anteriores. Se estudió el grado de acuerdo entre los distintos criterios utilizando el índice Kappa de Cohen (k). Para el cribado de SMET se utilizaron los criterios del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) modificados para población adolescente por Cook et al.

**Resultados:** La prevalencia de obesidad metabólicamente sana osciló entre el 9,4% y el 12,8% de la población estudiada según el criterio utilizado; entre el 41% y el 55,7% de la muestra con obesidad. El mayor grado de acuerdo se observó entre el criterio HOMA-IR y el criterio combinado ( $k = 0,863$ ; IC 95%: 0,736 – 0,962;  $p < 0,001$ ). En el caso del síndrome metabólico, la prevalencia fue del 3,8% en el conjunto de la población estudiada; del 14,8 % de la muestra en el caso de los sujetos que presentaban obesidad. En cualquier caso, el 90% de los sujetos con síndrome metabólico presentaron obesidad.

**Conclusiones:** La prevalencia de MHO sana difirió según el criterio empleado para su diagnóstico, siendo superior a la prevalencia de SMET para toda la población estudiada, así como para el porcentaje de población que presentó obesidad. El mayor grado de acuerdo entre criterios de MHO se produjo entre los criterios HOMA-IR y el criterio combinado.

**8.2.5 X Jornadas Doctorales de la Universidad de Castilla La Mancha. Celebradas el 25 de noviembre de 2022 en Albacete. Presentando la comunicación en formato póster: “Predictores antropométricos de obesidad metabólicamente sana en niños y adolescentes de un área rural de Córdoba, España”.**

**Autores:** Guzmán-García José Miguel<sup>1</sup>, Molina-Luque Rafael<sup>1,2</sup>, Romero-Saldaña Manuel<sup>1,2</sup>, Molina-Recio Guillermo<sup>1,2</sup>, Raya-Cano Elena<sup>1</sup>, Fonseca-del Pozo Francisco-Javier.<sup>3</sup>

1. *Universidad de Córdoba.*
2. *Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.*
3. *Servicio Andaluz de Salud, Junta de Andalucía.*

**Introducción:** Un porcentaje variable de niños y adolescentes con obesidad no padecen comorbilidades cardiometabólicas. Para describir a este subgrupo poblacional surge el fenotipo denominado obeso metabólicamente sano (MHO) [1]. Ningún grado de obesidad es saludable, y una correcta estratificación del riesgo permitiría enfocar los esfuerzos más intensos sobre la población con un grado de obesidad más insalubre (MUO), a la vez que se trataría de identificar la MHO de manera precoz para evitar su progresión y reducir costes sanitarios [2].

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de MHO en la población infanto-juvenil estudiada según diferentes criterios diagnósticos. Determinar los mejores predictores antropométricos para detectar precozmente MHO.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal en 265 niños y adolescentes en un área rural de Córdoba, España, en 2018. La variable resultado fue la MHO, establecida en base a tres criterios: Damanhoury et al. [2], índice HOMA-IR [3] de resistencia a la insulina, y una combinación de los dos anteriores. Se estudió la capacidad predictiva de las variables antropométricas recogidas mediante curvas operador receptor (COR).

**Resultados:** La prevalencia de MHO osciló entre el 9,4% y el 12,8% de la población estudiada según el criterio utilizado; entre el 41% y el 55,7% de la muestra con obesidad. El índice cintura-talla (ICT) fue el indicador con mayor capacidad discriminante para MHO en 2 de los 3 criterios empleados, presentando su mejor punto de corte en 0,47 para todos ellos.

**Conclusiones:** La prevalencia de MHO difirió según el criterio empleado para su diagnóstico, siendo más alta para los criterios cardiometabólicos y más baja para los criterios combinados. La variable antropométrica con mayor capacidad discriminante de MHO fue el ICT, presentando el mismo punto de corte en los tres criterios analizados.

## Referencias

- [1] Bervoets L, Massa G. *Classification and clinical characterization of metabolically "healthy" obese children and adolescents*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 May; 1;29(5):553-60
- [2] Damanhoury S, Newton A, Rashid M, Hartling L, Byrne J, Ball G. *Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review*. Obes Rev. 2018 Nov.; 19(11):1476-1491.
- [3] Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia.. 1985 Jul; 28(7):412-9.

**8.2.6 I Jornadas de Investigación del Colegio de Enfermería de Córdoba. Celebradas el 29 de septiembre de 2023 en Córdoba. Obteniendo el premio a la mejor comunicación oral presentada por un doctorando; “Asociación entre fenotipos de salud metabólica y obesidad, con la función pulmonar, en población laboral”.**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:**

ASOCIACIÓN ENTRE FENOTIPOS DE SALUD METABÓLICA Y OBESIDAD CON LA FUNCIÓN PULMONAR, EN POBLACIÓN LABORAL.

**AUTORES:**

José-Miguel Guzmán-García<sup>1,2</sup>; Manuel Romero-Saldaña<sup>2,3</sup>; Guillermo Molina-Recio<sup>2,3</sup>; Carlos Álvarez-Fernández<sup>4</sup>, Elena Raya-Cano<sup>2</sup>, Rafael Molina-Luque<sup>2,3</sup>

**CENTRO DE TRABAJO:**

1- Centro Penitenciario de Córdoba. medico.cordoba@dgip.mir.es 957225040.

2-Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba. 957 218 101. dptenf@uco.es

3-Grupo Asociado de Investigación Estilos de Vida, Innovación y Salud, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). info@imibic.org 957213700

4 – Departamento de Seguridad y Salud Ocupacional, Ayuntamiento de Córdoba. registro@ayuncordoba.es 957 49 99 00

**AUTOR PRINCIPAL:**

José-Miguel Guzmán-García.

prisionita1@gmail.com

636741989

**MODALIDAD DE COMUNICACIÓN:**

Comunicación oral como doctorando de Enfermería.

**RESUMEN:**

Introducción:

Existen cuatro fenotipos de salud metabólica y obesidad para estratificar el riesgo cardiometabólico; individuos con obesidad metabólicamente sana (MHO) e insana (MUO), y sujetos magros sin alteraciones metabólicas (MHNO) o con ellas (MUNO). La obesidad puede

afectar a la función pulmonar, pero ningún estudio ha relacionado función pulmonar con dichos fenotipos en población laboral.

Objetivo:

Describir en que grado la obesidad y/o las anormalidades metabólicas envejecen la función pulmonar, así como el grado de asociación de estos fenotipos con los principales tipos de disfunción pulmonar.

Material y métodos:

Estudio descriptivo transversal sobre población trabajadora del Ayuntamiento de Córdoba, entre los años 2016-2019. La variable resultado fue la función pulmonar. Se estableció el diagnóstico de los fenotipos de salud metabólica y obesidad, a través de criterios NCEP-ATP III. La obesidad quedó fijada como índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Se empleó el análisis de la varianza de un factor, también el análisis de la covarianza para disminuir la influencia de la edad cronológica en la edad pulmonar. Se realizaron regresiones lineales múltiples ajustadas para la edad pulmonar. La regresión logística binaria fue utilizada para evaluar los efectos de la salud metabólica y el estado de obesidad sobre la disfunción pulmonar, empleando el fenotipo MHNO como referencia.

Resultados y conclusiones:

La MHO no se asoció significativamente con la edad pulmonar ( $\beta = 0,66$ ,  $p = 0,591$ ) respecto a las categorías metabólicamente insanas que sí lo hicieron ( $\beta = 7,1$  para MUO y  $\beta = 6,6$  para MUNO),  $p < 0,001$ ), evidenciando que son las anormalidades metabólicas por encima de la obesidad las que envejecen prematuramente la función pulmonar. Similar resultado se obtuvo para las disfunciones pulmonares, donde la salud metabólica y no la obesidad se asoció con los patrones restrictivo (MUO y MUNO  $p < 0,001$ ) y mixto ( $p = 0,028$  MUNO, aunque para MUO no fue significativo  $p = 0,052$ ).

**PALABRAS CLAVE:**

Lung Disease, Obesity, Metabolism.



