



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“IDENTIFICACIÓN DE UN PERFIL METABOLÓMICO DE RIESGO
EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANOS”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
DANIEL BENJAMÍN ELÍAS LÓPEZ

TUTOR
DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS.
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA PALOMA ALMEDA VALDÉS.
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

DR. ÓSCAR PÉREZ MÉNDEZ.
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MARZO DE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE:

1) ANTECEDENTES AMPLIOS SOBRE EL TEMA.....	PÁGINA 04.
2) ANÁLISIS DE LOS ANTECEDENTES.....	PÁGINA 22.
3) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	PÁGINA 24.
4) HIPÓTESIS.....	PÁGINA 25.
5) OBJETIVOS.....	PÁGINA 26.
6) METODOLOGÍA ADECUADA PARA LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA A RESOLVER.....	PÁGINA 28.
7) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	PÁGINA 36.
8) RESULTADOS.....	PÁGINA 37.
9) DISCUSIÓN.....	PÁGINA 40.
10)CONCLUSIONES.....	PÁGINA 45.
11)FIGURAS Y TABLAS.....	PÁGINA 46.
12)BIBLIOGRAFÍA.....	PÁGINA 53.

DEDICATORIA:

A mi padres, Abraham Elías Ventura y María Elizabeth López Matheu. Sin su esfuerzo, su ejemplo, su perseverancia, su enorme amor...nunca hubiera sido posible llegar a donde he llegado.

A mis hermanos, Josué Isaac, Abraham, Ana Lucrecia y Pablo David. Su protección, su ejemplo y su enorme amor me han inspirado.

A mis maestros, que me han empujado hasta donde he llegado: Clementina Vargas, Emilia Bolio, Juan Hermida, Xóchitl Trujillo, Misa Ito, Jennifer Ward, Gustavo Jonguitud, Juan Jákez, Carlos García Padilla, Luis Llorente, Francisco Javier Gómez Pérez, han sido fundamentales durante mi formación académica y de la vida.

A mi tutor, mentor y ejemplo a seguir, Dr Carlos Alberto Aguilar Salinas, sin duda su apoyo y ejemplo han sido fundamentales en mi formación.

A mis grandes amig@s, que han venido y caminado a mi lado: Roxana Vilca, Carlos Galván, Tania Sánchez, Fabiola Del Razo, Carmen Moreno, Karla Chiapas, Luis Angulo.

A la UNAM y su equipo académico, quien ha sido mi alma máter desde hace 15 años, que, con el esfuerzo social que la respalda, ha permitido mi desarrollo académico.

Al equipo administrativo del programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud, quienes han guiado todo el proceso de principio a fin.

ANTECEDENTES AMPLIOS SOBRE EL TEMA.

La obesidad como problema de salud pública.

El sobrepeso y la obesidad se asocian a una mayor morbimortalidad, como lo demuestran distintos estudios epidemiológicos desde hace varios años (1-4). Actualmente ambas enfermedades constituyen un importante problema de salud pública en muchos países del mundo, siendo México uno de los más afectados. La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia se ha incrementado notablemente en adultos, pero también en niños y adolescentes, siendo nuestro país una de las naciones donde la tasa de aumento del número de casos es una de las más elevadas reportadas a nivel mundial.

Prevalencia global y nacional:

El índice de masa corporal (IMC) a nivel global se ha incrementado. En los países desarrollados, las tasas de obesidad en 2013 fueron aproximadamente de 18-20% en hombres y mujeres respectivamente. En este año, en Bélgica se reportó obesidad en 21% de los hombres y en 23% de las mujeres; en el Reino Unido, 25% en hombres y mujeres; en Sudáfrica, 12.3% en hombres y 41% en mujeres y; finalmente 14% de los hombres y mujeres de Pakistán tuvieron obesidad (5-6). A pesar de este amplio intervalo entre los diferentes países, los datos sugieren que el porcentaje de obesidad se ha incrementado en la mayoría de las poblaciones en los últimos 30 años (6). Parece que la percepción de sobrepeso y obesidad también se ha modificado a nivel global. En un estudio publicado hace algunos años se documentó que un porcentaje menor de personas se definieron a sí mismos con sobrepeso y obesidad en 2007 en comparación a 1999, a pesar del notable aumento en la prevalencia de estas enfermedades (5).

Las estimaciones de la prevalencia de obesidad en Estados Unidos (EU) utilizando métodos estandarizados se han seguido desde los años 60's del siglo pasado (7). Los datos de su prevalencia han sido recabados de dos maneras: a través de encuestas telefónicas anuales en los estados por los centros de control y prevención de enfermedades (CDC's) y mediante mediciones directas del peso y la talla en las encuestas nacionales de salud y nutrición (NHANES). La primera habitualmente reporta solamente las 2/3 partes de la reportada por la segunda. Es por ello que es relevante conocer la manera de realización del estudio, ya que la prevalencia puede variar de forma importante. Los datos de la NHANES entre 1988-1994, 1999-2000 y 2011-2012 muestran que la prevalencia de obesidad ajustada por edad en EU se incrementó progresivamente de 22.9 a 30.5 y 34.9% respectivamente (8). En el reporte de 2013-2014, la prevalencia de obesidad en hombres se mantuvo estable en aproximadamente 35%, mientras que se incrementó en mujeres a 40.4% (9). La prevalencia ajustada por edad de obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ha aumentado más rápido y fue de 7.7% en 2013 a 2014 (9).

México cuenta con encuestas con representatividad nacional desde los años 90's. Desde entonces se han realizado distintas encuestas nacionales de salud y nutrición (2006, 2012 y 2016, 2018 y 2020) y previamente 2 separadas de salud y 2 de nutrición. En diciembre de 2020 se publicaron los datos sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad de la ENSANUT 2018 en México. En dicho artículo, se informó que la prevalencia de sobrepeso fue de 39.1% (36.6% en mujeres y 42.5% en hombres), de obesidad 36.1% (40.2% en mujeres y 30.5% en hombres) (10). Así mismo, se informa respecto la tendencia de la prevalencia de obesidad, para el periodo de 2000 a 2018. De esta manera, la obesidad aumentó 42.2%, equivalente a 2.3% por año, hasta llegar en

el año 2018 a 35.6%. Entre las categorías de obesidad se observó que a mayor grado de obesidad, fue mayor el incremento relativo observado en el periodo, el cual es de 28.8% para obesidad grado I (1.6% puntos porcentuales por año), mientras que para la obesidad grado III o mórbida, el aumento fue de 96.5% en el periodo (5.4% puntos porcentuales por año).

Obesidad y sus consecuencias en la salud:

La obesidad en adultos se asocia con una reducción en la expectativa de vida. El ascenso de la expectativa de vida a nivel global, durante los últimos dos siglos, se ha detenido como consecuencia del aumento en la prevalencia de obesidad (11).

Mortalidad: distintos estudios epidemiológicos han demostrado que a mayor IMC, mayor es el riesgo de morir por todas las causas, incluyendo por enfermedad cardiovascular (ECV). El riesgo tiene una forma de curva J, donde la mortalidad se incrementa respecto aumenta el IMC $>25 \text{ kg/m}^2$. Esta tendencia es particularmente marcada en aquellos pacientes con obesidad mórbida (12). En un meta-análisis reciente de 230 cohortes, que incluyó a más de 30 millones de personas, tanto el sobrepeso como la obesidad se asociaron con mayor mortalidad por todas las causas (13). El menor riesgo fue observado con un IMC entre $20\text{-}22 \text{ kg/m}^2$ (en personas sanas y sin tabaquismo). También se ha demostrado que existe un aumento en la mortalidad de hasta 30% por cada aumento de 5 kg/m^2 por arriba de 25 kg/m^2 de IMC (14). El grado de asociación puede ser diferente en los diferentes grupos étnicos, aunque la misma tendencia siempre es la regla (15-17).

La asociación entre el IMC y muerte por causas específicas se ha evaluado en varios estudios. En el *Prospective Studies Collaboration Analysis* (14), se encontró que en el intervalo de IMC alto (25-50 kg/m²), por cada 5 kg/m² de aumento de este parámetro, se asoció con un incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral (EVC), diabetes mellitus (DM2), enfermedad renal crónica (ERC) y cáncer (de hígado, riñón, mama, endometrio, próstata y colon). También se informaron hallazgos similares para mortalidad cardiovascular en una cohorte de Asia (muerte cardiovascular total, enfermedad coronaria y EVC hemorrágico) (18). Comparado con un IMC entre 22.5-24.9 kg/m², el mayor nivel de IMC tuvo una relación “dosis dependiente” con riesgo de muerte cardiovascular total de 9%, 27%, 59%, 74% y 97% con intervalos de IMC de 25-27.4, 27.5-29.9, 30-32.4, 32.5-34.9 35-50 kg/m² respectivamente (18).

Morbilidad: la obesidad (y sobre todo la cantidad de grasa abdominal) se asocian con el mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas.

a).- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): la DM2 está fuertemente asociada con obesidad en prácticamente todos los grupos étnicos. Se calcula que más del 80% de los casos de DM2 pueden atribuirse a obesidad. La pérdida de peso se asocia con un descenso en el riesgo de esta enfermedad (19).

b).- Dislipidemias: la obesidad genera cambios importantes y deletéreos en el metabolismo de lípidos, por ejemplo elevación de las cifras de colesterol total (CT), de colesterol de baja densidad (C-LDL) y muy baja densidad (VLDL), así como los triglicéridos; pero también una reducción en las cifras de colesterol de alta densidad (C-

HDL) en hasta aproximadamente 5% respecto al basal (20). La distribución de grasa a nivel central también genera importantes cambios en los lípidos.

c).- Hipertensión: las cifras de presión arterial suelen elevarse en el paciente con obesidad, y es frecuente la aparición de esta enfermedad en personas con obesidad de larga duración. La pérdida de peso genera reducción en la presión arterial.

d).- Enfermedad cardiovascular (ECV): la obesidad aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, así como mortalidad cardiovascular como ya se ha comentado previamente (21).

e).- Enfermedad vascular cerebral (EVC) y trombosis venosa.

f).- Osteoartritis y gota.

g).- Enfermedad hepatobiliar: tanto litiasis vesicular como hígado graso no alcohólico.

h).- Cáncer: se estima que la obesidad incrementa el riesgo de cáncer hasta en un 20% y la probabilidad de morir por cáncer (22).

i).- Enfermedad renal crónica, litiasis renal e incontinencia urinaria.

j).- Problemas respiratorios, como apnea del sueño principalmente, entre otros.

k).- Infecciones: la obesidad aumenta la susceptibilidad a infecciones, incluyendo en el estado postoperatorio, infecciones nosocomiales y de piel y tejidos blandos.

Controversias de la asociación del IMC y morbi-mortalidad:

Pacientes con obesidad metabólicamente sanos: La evidencia actual sugiere que la obesidad varía en su impacto en la salud y puede ser necesario que pasen varios años antes que sus efectos deletéreos sean medibles. El término obeso metabólicamente sano (MHO) se refiere a aquellas personas con un IMC ≥ 30 Kg/m² (frecuentemente se incluye también a las personas con sobrepeso, es decir, aquellas personas con un IMC ≥ 25 Kg/m²) y que no presentan anomalías cardio-metabólicas asociadas a la obesidad (23). Los fenotipos de MHO y de obeso metabólicamente no sano (MUHO) han sido identificados desde los 1980s (24), pero fue hasta después de algunos años que se documentó, mediante estudios epidemiológicos, que los pacientes con sobrepeso u obesidad no siempre tienen mayor frecuencia de ECV y muerte (25). Desde entonces, se han realizado distintos estudios que han intentado caracterizar el fenotipo de MHO.

No existe actualmente un consenso para el fenotipo MHO. Se han utilizado varias definiciones, según la presencia de algunas alteraciones. De hecho, la prevalencia reportada en la literatura varía según la definición utilizada, la cual va entre 10-50% (26-28). Las definiciones más referenciadas son utilizando:

- 1.- Clamp euglucémico-hiperinsulinémico.
- 2.- El cuartil superior de la tasa de disposición de glucosa.
- 3.- El cuartil superior del índice de sensibilidad a la insulina después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- 4.- Menos de 2 de los siguientes trastornos cardio-metabólicos: presión arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg, triglicéridos ≥ 150 mg/dL,

glucosa de ayuno ≥ 100 mg/dL, HOMA-IR ≥ 5 , PCR ≥ 0.1 mg/dL, C-HDL ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres.

5.- Menos de 3 criterios del síndrome metabólico (MS).

6.- Pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² y C-HDL de al menos 40 mg/dl en ausencia de DM2 e hipertensión.

7.- También se ha sugerido la medición de marcadores inflamatorios como la PCR o el grado de leucocitosis para la definición de MHO.

La prevalencia de salud metabólica se investigó en un estudio de una población sueca (26), usando seis grupos de criterios, los cuales incluían IMC, obesidad abdominal y porcentaje de grasa (BF%). La prevalencia de MHO varió entre 3.3 y 43.1% en hombres y de 11.4 a 57.5% en mujeres. La proporción de MHO entre aquellos pacientes con obesidad fue de 6.8% cuando se usaron los criterios de Aguilar-Salinas et al; 14.2% cuando fueron usados los criterios de Karelis et al; 23.7% usando los criterios de Wildman et al; 30.2% con los criterios de Meigs et al y 36.6% usando el HOMA. Además, la concordancia de la clasificación de MHO entre estos estudios fue baja. Estos estudios comparativos muestran la considerable variabilidad que existe en las estimaciones de la incidencia de MHO cuando se utilizan distintos criterios para definir salud metabólica (29). En un meta-análisis de 31 estudios se reportó la prevalencia global de MHO en 7.27%, con la mayor prevalencia entre Americanos, aunque también se encontraron grandes intervalos entre los distintos estudios (las prevalencia de MHO fue 1.3-22.9 en Americanos, 2.1-23.9% en Europeos y 2.8-25.8% en Asiáticos) (29). A pesar de la

controversia alrededor de estas definiciones, la caracterización de estos pacientes es importante ya que puede usarse para evaluar la contribución de distintos tipos de distribución de grasa y el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y ECV. Es conveniente contar con mayor evidencia y consenso respecto a MHO.

En el otro extremo, existe un grupo de pacientes con peso normal (incluso con peso bajo) que padecen alteraciones metabólicas y presentan un mayor riesgo cardiometabólico. Como consecuencia, existe un espectro de fenotipos de salud metabólica acorde al IMC y/o composición corporal, que va desde peso normal metabólicamente sano a obeso metabólicamente no sano, en donde MHO parece ser un estado intermedio (30).

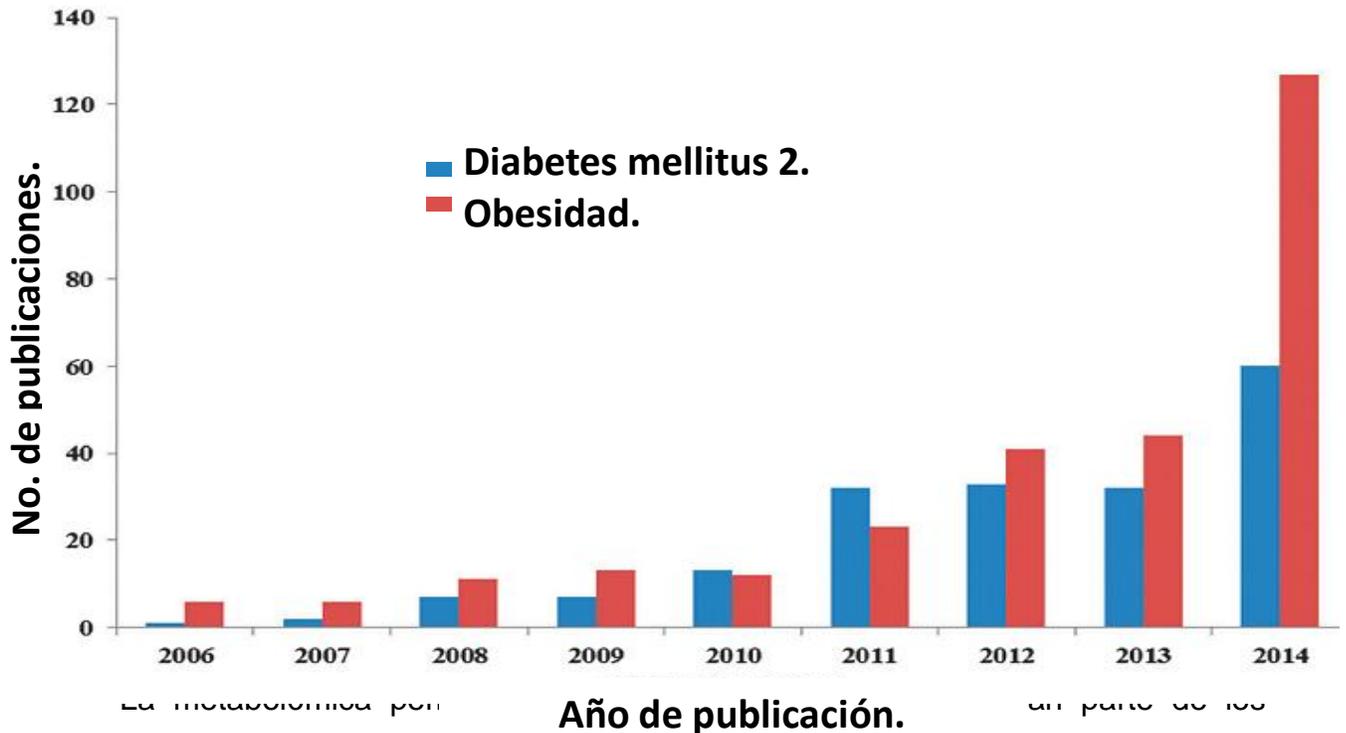
Morbi-mortalidad: en un meta-análisis de 22 estudios prospectivos, se calculó los efectos combinados de la obesidad con la presencia/ausencia del síndrome metabólico (SMe), resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y cualquiera de estos factores (31). Las personas con MHO, definidas como ausencia de SMe, tuvieron mayor riesgo de eventos cardiovasculares comparado con participantes sanos con peso normal, aunque tuvieron menor riesgo que las personas con peso normal no sanos y obesos no sanos (31). En un análisis de 4 estudios con un seguimiento de 10 años, las personas MHO tuvieron mayor riesgo de muerte comparados con las personas con peso normal metabólicamente sanas. Sin embargo, en los pacientes con sobrepeso no se alcanzó significancia estadística incluso cuando los análisis se restringieron a 10 años de seguimiento (32).

La metabolómica como herramienta de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).

La obesidad y la DM2 se están convirtiendo rápidamente en padecimientos comunes, que se precipitan por complejas interacciones entre la genética, defectos hormonales, el metabolismo y la predisposición del medio ambiente (alimentación y estilos de vida poco saludables). La metabolómica se considera como una herramienta prometedora para dar a conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a estas enfermedades. A pesar de décadas de intensa investigación, gran parte de los aspectos metabólicos de la fisiopatología de estas enfermedades no se conocen en su cabalidad. Los avances recientes en la biología de sistemas pueden agregar información necesaria que nos permita obtener nuevos conocimientos sobre mecanismos y blancos terapéuticos potenciales no cubiertos (33). Es evidente que las adaptaciones celulares en ciertas células periféricas y tejidos son el resultado de la integración de factores genéticos y ambientales que regulan la expresión de metabolitos producidos a través de varias redes regulatorias bioquímicas. Así, la metabolómica puede mejorar el entendimiento de una enfermedad a nivel molecular, especialmente si se combina con genómica, transcriptómica y proteómica. En los últimos años, la metabolómica ha tenido importantes progresos, proporcionando una visión sistémica sumamente útil de los mecanismos de un importante número de enfermedades metabólicas, incluyendo la DM2, el cáncer y la obesidad (34) (figura 1).

Los hallazgos de esta metodología ha llevado a establecer distintos biomarcadores y factores de riesgo que han sido asociados con dichas enfermedades. Esta creciente área ofrece una gran oportunidad para mostrar una imagen dinámica del

fenotipo del cuerpo a través del análisis exhaustivo de los metabolitos exógenos y endógenos en distintos fluidos biológicos, tejidos y células (33).



La metabolómica por un parte de los metabolitos presentes en una muestra biológica. El metaboloma es un conjunto de compuestos orgánicos de bajo peso molecular (por debajo de 1500 Da) en un sistema biológico o el total de metabolitos en la célula. Estas moléculas pueden ser cualquiera de los sustratos o productos de la compleja red bioquímica asociada con las vías biológicas sistémicas y celulares. Los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos son los metabolitos comunes implicados en diversos procesos fisiológicos para la señalización, la supervivencia y las funciones estructurales (figura 2). Estos metabolitos principales están presentes particularmente en el suero, orina, bilis, semen, líquido sinovial, líquido amniótico, aspirado gastrointestinal y líquido cefalorraquídeo.

Elevado
Disminuido

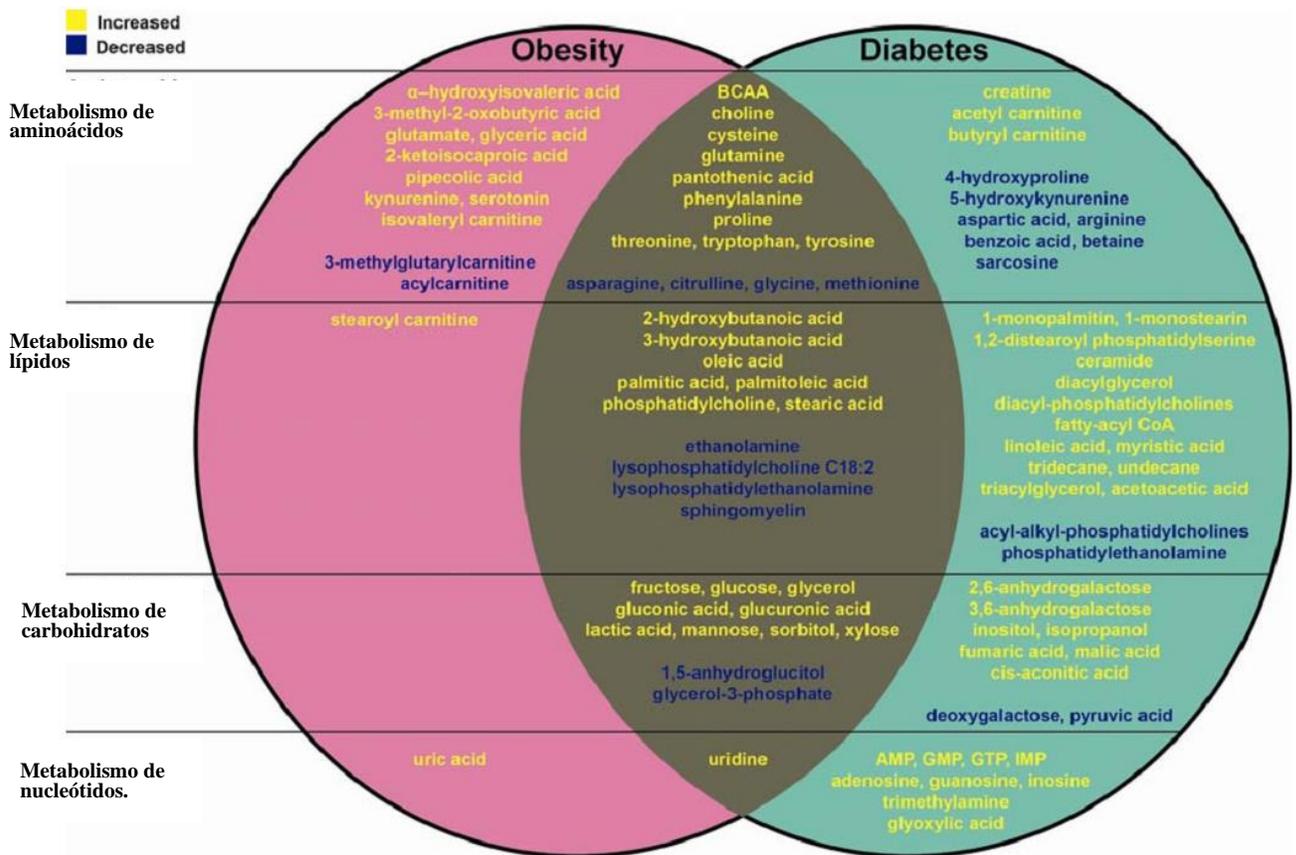


Figura 2: Resumen de los metabolitos que se modifican en obesidad y diabetes (modificado de ref. 33).

Un fenotipo metabólico es el producto final de los cambios biológicos a nivel sistémico y los factores ambientales que sinérgicamente se ven afectados por la integridad de genes, enzimas y proteínas relacionadas de manera compleja. El genoma indica indirectamente lo que puede suceder, pero el metaboloma define el punto final del proceso que ya ha sucedido. Actualmente, el metaboloma humano consiste de más de 41000 metabolitos archivados en la base de datos de metabolitos humanos, e incluso se cree que este número sea mayor (34). Los metabolitos sirven como biomarcadores de la enfermedad y se asocian fuertemente con señales regulatorias que median cambios hormonales. A diferencia de los genes y proteínas que son fuertemente regulados por varios complejos homeostáticos, los metabolitos representan su propia expresión, que

resulta de las diferencias intermitentes entre las actividades de genes y proteínas y la perturbación del medio ambiente, de ahí que sean más utilizables como biomarcadores (figura 3).

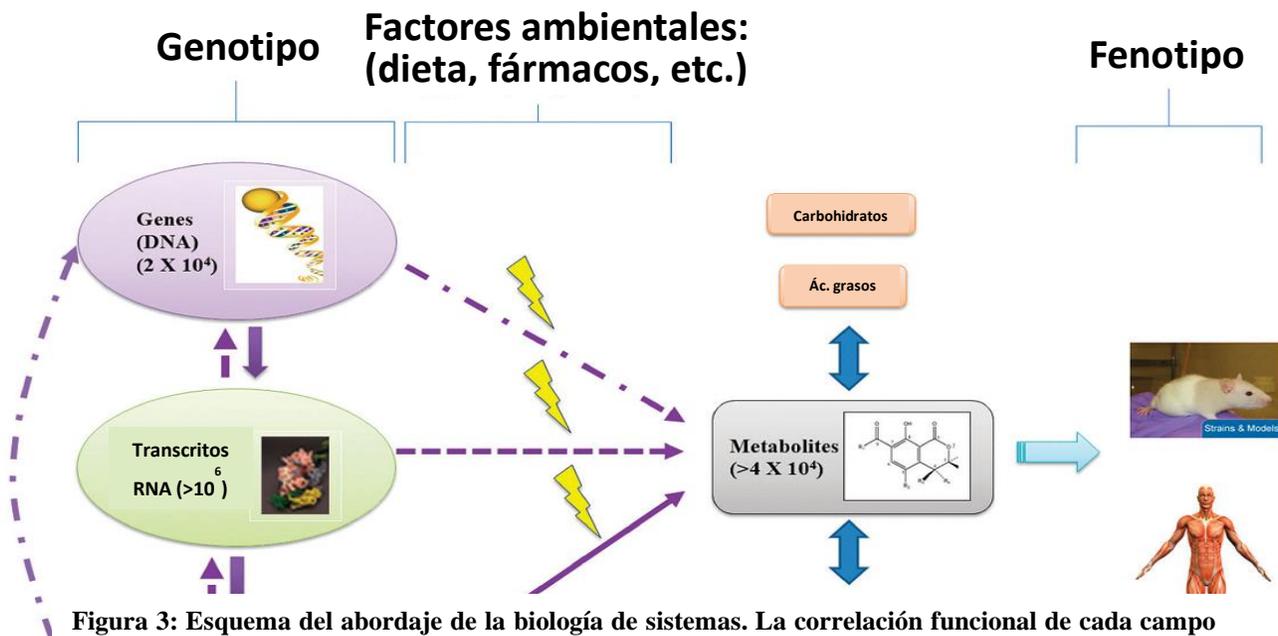


Figura 3: Esquema del abordaje de la biología de sistemas. La correlación funcional de cada campo en la biología de sistemas interactúa una con la otra en una forma compleja. Se muestra cómo los metabolitos son esencialmente los productos terminales “río abajo” del genoma, transcriptoma y proteoma de todos los organismos (4).

Según el Biomarker Definition Working Group de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), un biomarcador se define como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Los biomarcadores son ampliamente utilizados en la práctica clínica y pueden convertirse en una de las herramientas diagnósticas más importantes para la detección de enfermedades en los pacientes y medir el valor pronóstico de su supervivencia (34).

Tecnología de metabolómica:

Los estudios genéticos de asociación ofrecen una herramienta potencialmente poderosa para extrapolar los genes causales asociados con la progresión de las enfermedades. Sin embargo, sólo un pequeño número de genes pueden ser explorados a la vez. Se estima que casi 70 loci genéticos se han analizado en DM2; sólo 12 loci de estos, llamados rasgos de heredabilidad, se correlacionaron significativamente con el desarrollo de esta enfermedad metabólica. Por esa y otras razones, otros campos en la biología de sistemas, tales como la proteómica y la metabolómica, están tomando esta oportunidad para comprender e identificar estos 'eslabones perdidos' en la aclaración de los mecanismos exactos que sustentan la fisiopatología de tales enfermedades (35). El análisis de la metabolómica puede categorizarse ampliamente en dos estrategias experimentales generalizadas, abordajes "dirigido" y "no-dirigido", dependiendo de los objetivos de la propia investigación. Los análisis "dirigidos" se basan en investigación guiada por hipótesis, lo cual requiere de un grupo de metabolitos predefinidos. Típicamente, la cuantificación y caracterización de los metabolitos se enfoca en metabolitos seleccionados y algunos relacionados con vías etiológicas. La ventaja de este abordaje es que la identificación de los metabolitos medidos se conoce y reduce los efectos confusores. El análisis "no-dirigido" es un perfil metabólico que proporciona un análisis de metabolitos sin hipótesis. La ventaja de este análisis es la identificación de metabolitos desconocidos que no han sido cuantificados y caracterizados previamente. A pesar de eso, la identificación de nuevos metabolitos debe de validarse después en el abordaje dirigido para confirmar su identidad. Muchos de los hallazgos en metabolómica han comenzado a emplear el análisis "semi-dirigido". La combinación sinérgica de varios

abordajes y herramientas estadísticas puede proporcionar imágenes fenotípicas dinámicas de los sistemas fisiológicos como un todo (33).

Existen un par de plataformas analíticas para la metabolómica: 1).- la resonancia magnética (RM) y 2).- la espectrometría de masas unida a técnicas de separación, incluyendo cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC). Aunque la RM se utilizó como el primer método analítico utilizado en metabolómica, los abordajes basados en espectrometría de masas tienen mayor capacidad, que va desde mejor sensibilidad, velocidad y capacidad para interferir directamente con cromatografía.

Estudios de Metabolómica en obesidad y diabetes.

Como hemos visto, las enfermedades crónicas no transmisibles constituyen un importante problema de salud en varios países, incluyendo el nuestro de forma notable. En estas enfermedades, como la obesidad, la diabetes y la ECV, las alteraciones metabólicas juegan un papel principal en su patogénesis y progresión. La mayoría de estas entidades son poligénicas, por lo que el abordaje a través de los estudios de asociación del genoma (GWASs) han logrado modestas contribuciones en la búsqueda de los mecanismos subyacentes (36).

La metabolómica ha identificado alteraciones en el metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) en personas con varias formas de enfermedad cardiometabólica. El primer hallazgo surgió en un estudio con pacientes con obesidad y resistencia a la insulina, comparado con pacientes delgados sin resistencia a la insulina (35). En este estudio se demostró que un grupo de metabolitos como BCAAs, aminoácidos aromáticos (AAAs), ácido glutámico/glutamina (Glu/Gln), metionina y acilcarnitinas C3 y C5 se asociaron con mayor resistencia a la insulina medido mediante

el HOMA-IR. De aquí surgen dos visiones: se corrobora la asociación de un grupo de metabolitos relacionados a BCAA con resistencia a la insulina; y el grupo de glutamato y acilcarnitinas C3 y C5 con BCAAs define un distintivo que comprende los metabolitos generados durante el catabolismo de los BCAAs, lo que sugiere que existe una alteración fundamental del metabolismo de los BCAA en los estados de resistencia a la insulina. El glutamato es producido en la primera etapa del catabolismo de los BCAA y las acilcarnitinas C3 y C5 derivan de intermedios de acilCoA de 3 y 5 carbonos producidos por el metabolismo mitocondrial de los esqueletos de carbono de los BCAAs (35). La asociación de este grupo de metabolitos relacionados a BCAA con resistencia a la insulina se ha confirmado en varios estudios (36).

La metabolómica también ha sido estudiada como parte de intervenciones; en pacientes con obesidad y diabetes que fueron sometidos a cirugía bariátrica tuvieron un mayor descenso en los BCAAs y acilcarnitinas C3 y C5 circulantes que lo encontrado en intervenciones de dieta, a pesar de la misma pérdida de peso (37). Estos hallazgos son interesantes debido a que la intervención quirúrgica para la pérdida de peso genera mejoría mucho mayor en la homeostasis de la glucosa que las intervenciones en el estilo de vida. En años recientes, varios estudios han demostrado que los BCAAs y metabolitos relacionados están asociados con resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad coronaria, y que responden a intervenciones terapéuticas.

Metabolómica en el paciente con obesidad metabólicamente sano.

Actualmente existen muy pocos estudios que se han basado en la metabolómica para intentar distinguir, mediante la diferencia de metabolitos o vías metabólicas, al

paciente obeso metabólicamente sano del no sano. En un estudio realizado en mujeres finlandesas con sobrepeso/obesidad con y sin MS (38), este grupo de investigación encontró que los BCAAs, los AAA y el orosomucoide se asociaron con todos los factores de riesgo para SM, tomando en cuenta a este rasgo por la presencia de cualquiera 3 de los 5 criterios. En otro estudio realizado por un grupo de investigación germano, se reportó que cambios en ácido araquidónico, glutamina, histidina, espermidina y PC aa C32:3 en adipocitos humanos cultivados permite distinguir personas obesas metabólicamente sanas y no sanas (39). Este estudio principalmente se enfocó en los adipocitos, y los criterios que fueron utilizados para distinguir a las personas metabólicamente sanas de no sanas solamente fue la resistencia a la insulina. En otro estudio realizado recientemente en China (40), se evidenció que los niveles séricos de L-kinurenina, glicerofosocolina, glicerol 1-fosfato, ácido glicólico, tagatosa, metil palmitato y ácido úrico fueron significativamente diferentes en aquellos con obesidad saludable de la obesidad anormal; esta última definida por la presencia de uno o más índices metabólicos anormales incluyendo hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia. Finalmente, un grupo canadiense (41) estudió la diferencia en los metabolitos entre pacientes metabólicamente sanos y obesidad periférica (MHPO) vs pacientes metabólicamente no sanos con obesidad central (MUCO), con una definición mas estricta y haciendo un mayor énfasis en la distribución de grasa corporal. Los pacientes con MUCO deberían de tener: 1).- HOMA-IR >4.27 , 2).- C-HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, 3).- Glucosa en plasma ≥ 100 mg/dl y 4).- circunferencia de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres. Los pacientes MHPO no deberían de tener ninguno de estos. Los grupos fueron pareados por edad, IMC, ingesta de calorías de la

dieta y nivel de actividad física. Se identificaron a 5 metabolitos como estadísticamente significativos entre los grupos (leucina, isoleucina, valina, AAA y C3), teniendo valores mayores en el grupo de MUCO vs MHPO (incluso estos mismos metabolitos tuvieron la misma concentración en un grupo de pacientes con peso normal metabólicamente sanos). De los resultados de este estudio nuevamente vemos que se identifica a los BCAAs en niveles elevados en el grupo de pacientes con MUCO, sugiriendo que estos pacientes tienen un aumento en el catabolismo de las proteínas por resistencia a la insulina, pero también pueden tener un bloqueo en el catabolismo de los BCAAs en la mitocondria del tejido adiposo, donde la grasa visceral juega un papel esencial en este sentido. Además de lo anterior, los BCAAs se han identificado también elevados en varias enfermedades como hígado graso no alcohólico, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. En este último estudio, se establece la relación entre la elevación de BCAAs en pacientes con obesidad central y metabólicamente no sanos vs aquellos pacientes con obesidad periférica y metabólicamente sanos.

Metabólica en pacientes mexicanos:

Entre 2007 y 2010 fue realizado un estudio en una cohorte de pacientes adultos mexicanos con y sin síndrome metabólico. Fueron incluidos 6145 pacientes en quienes se logró realizar una medición basal y una subsecuente a los 30 meses (Visita 1 y Visita 2). La valoración incluyó: historia médica, variables antropométricas, registro de alimentación y actividad física. Se tomaron muestras de sangre en ayuno para la medición de: glucemia, perfil de lípidos, apolipoproteína B, proteína C reactiva (PCR), insulina, TSH y tiroxina libre. Las variables metabólicas incluyeron la medición de 217 metabolitos diferentes, usando espectroscopia acoplada a la resonancia magnética

nuclear. Las muestras provenían de pacientes de 5 ciudades importantes del país. Desarrollaron diabetes incidente 331 pacientes al seguimiento. Las diferencias entre los casos con diabetes incidente y la población restante fueron múltiples. Los casos tuvieron mayor edad, IMC, perímetro de cintura y concentraciones mayores de lípidos sanguíneos, glucosa, insulina y PCR. Interesantemente, cuando se construyó un modelo compuesto por variables clínicas como edad, sexo, C-HDL y glucosa más parámetros metabolómicos (perfil de riesgo) como leucina, isoleucina, glutamina, longitud de la cadena de ácidos grasos, colesterol esterificado, el contenido de triglicéridos de las HDL de menor y mayor tamaño y ácido linoleico, se tuvo una mayor capacidad predictiva ($c=0.822$) de la diabetes incidente que la obtenida con los datos clínicos ($c=0.777$). Una de las fortalezas más importantes de este estudio fue el sentido prospectivo y la cantidad de pacientes incluidos. En esta misma cohorte se han podido identificar a pacientes con obesidad metabólicamente sanos (MHO) y no sanos (MUHO), así como a sujetos con peso normal pero metabólicamente no sanos. Por lo que aprovechamos esta cohorte para evaluar cuáles son las diferencias en los metabolitos de los pacientes con MHO vs MUHO y si estas diferencias están mediadas por diferencias en la sensibilidad a la insulina y/o adiposidad, así como identificar si existe un perfil metabolómico de riesgo que aumente la posibilidad de desarrollar alteraciones metabólicas en el paciente con obesidad metabólicamente sano (se tomó la visita actual como Visita 3).

ANÁLISIS DE LOS ANTECEDENTES:

De los antecedentes antes mencionados vale la pena resaltar lo siguiente:

1. La obesidad constituye un gran problema de salud en nuestro país.
2. La obesidad se asocia con alta morbimortalidad, y varios de sus desenlaces constituyen las principales causas de muerte en nuestro país (diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer).
3. Un grupo de pacientes con obesidad no presenta alteraciones cardiometabólicas (MHO); la causa de éste fenómeno ha despertado el interés de distintos grupos de investigación en la actualidad, ya que puede ser un experimento natural que permita identificar las vías metabólicas que llevan al desarrollo de complicaciones cardiometabólicas en los pacientes con obesidad.
4. Estudios previos de metabolómica en MHO vs MUHO han documentado que estos últimos pacientes tienen mayor elevación de metabolitos que se asocian con la sensibilidad a la insulina y a la adiposidad (funcion y depósito del tejido adiposo), por ejemplo, BCAAs.
5. La metabolómica es una herramienta que se ha desarrollado de forma importante en los últimos años. Sobre sus efectores hay una influencia de factores tanto genéticos como epigenéticos.
6. La metabolómica tiene la capacidad de permitir diseccionar las vías metabólicas que se afectan en las enfermedades.
7. La presencia-ausencia (o niveles altos o bajos) de ciertos metabolitos en los pacientes con MHO de la población mexicana, puede tener capacidad

pronóstica del desarrollo de complicaciones cardio-metabólicas como diabetes, dislipidemia, hipertensión en etapas tempranas, y podrían utilizarse como biomarcadores a considerar para su medición y que, junto con los factores de riesgo tradicionales, logren predecir el desarrollo de complicaciones cardio-metabólicas en este grupo de pacientes.

8. Varios de estos metabolitos identificados en los pacientes con MHO se asocian con el riesgo de desarrollar alteraciones cardiometabólicas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

- ✓ ¿Existen diferencias en el perfil metabólico de los pacientes con obesidad metabólicamente sanos comparado contra los pacientes con obesidad metabólicamente no sanos y éstas median diferencias en la sensibilidad a la insulina y/o adiposidad?
- ✓ ¿Los pacientes con obesidad metabólicamente sanos tienen un perfil metabólico de riesgo/no riesgo que les aumenta la probabilidad/protege de desarrollar complicaciones cardiometabólicas?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

Los pacientes con obesidad metabólicamente sanos tienen un perfil metabólico igual al paciente con obesidad metabólicamente no sanos, sin diferencias en la sensibilidad a la insulina y/o adiposidad.

Hipótesis alterna:

Los pacientes con obesidad metabólicamente sanos tienen un perfil metabólico distinto al paciente con obesidad metabólicamente no sanos y esto media diferencias en la sensibilidad a la insulina (al menos 50%) y/o adiposidad.

OBJETIVOS.

Objetivo general

- ✓ Comparar las diferencias en la metabolómica de los pacientes con MHO vs los pacientes con MUHO. Estimar si esta diferencia persiste en los pacientes delgados metabólicamente sanos y no sanos (fase 1 del estudio, V1-V2).
- ✓ Determinar si existe un perfil metabólico de riesgo y/o protectos para el desarrollo de complicaciones cardiometabólicas en los pacientes con obesidad metabólicamente sanos después de varios años de seguimiento (fase 2 del estudio comparación de V1-V2 vs V3).
- ✓ Comparar las diferencias en la sensibilidad a la insulina (de al menos 50%) de los pacientes con MHO vs MUHO mediante modelo mínimo IV y surrogados y correlacionarlo con el perfil metabólico inicial. Estimar si esta diferencia persiste en los sujetos delgados metabólicamente sanos y no sanos (fase 2 del estudio, V3 vs V1 y V2).

Objetivos secundarios:

- ✓ Determinar si los pacientes MHO tienen menores alteraciones en los surrogados de acción de la insulina como IMC, circunferencia de cintura, composición corporal medido por DXA y bioimpedancia bioeléctrica, vasodilatación mediada por endotelio y fibroscan (esteatohepatitis). También parámetros bioquímicos como leptina, resistina, adiponectina, ácidos grasos libres vs los pacientes con MUHO (V3).
- ✓ Evaluar la asociación entre la presencia de los metabolitos como los BCAAs y la acción de la insulina (V3).

- ✓ Determinar el porcentaje de pacientes que cambiaron de MHO a MUHO durante la realización de la cohorte inicial a la actualidad y evaluar su asociación con un perfil metabólico de riesgo/no riesgo (V3).

METODOLOGÍA ADECUADA PARA LA SOLUCIÓN DEL PROBLEMA A RESOLVER.

a).-Diseño metodológico: se plantea un estudio comparativo, observacional, longitudinal, prolectivo, de casos y controles.

b).- Criterios de inclusión:

-Pacientes con sobrepeso/obesidad ($IMC \geq 25$ kg/m²) metabólicamente sanos,
definido como

a).- Ambos géneros.

b).- Edad entre 18-65 años:

c).- Ninguno o solo uno de los siguientes i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151-499 mg/dL; ii. Concentración de C-HDL <40 mg/dL en hombres y C-HDL <50 mg/dL en mujeres; iii. Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg; iv. Glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL.

- Pacientes con sobrepeso/obesidad ($IMC \geq 25$ kg/m²) metabólicamente no sanos,
definido como:

a).- Ambos géneros.

b).- Edad entre 18-65 años:

c).- Dos o más de los siguientes: i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151-499 mg/dL; ii. Concentración de C-HDL <40 mg/dL en hombres y C-HDL <50 mg/dL en mujeres; iii. Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg; iv. Glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL.

-Pacientes delgados ($IMC \geq 18.5-24.9$ kg/m²) metabólicamente sanos, definido como:

a).- Ambos géneros.

b).- Edad entre 18-65 años:

c).- Ninguno o solo uno de los siguientes: i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151-499 mg/dL; ii. Concentración de C-HDL <40 mg/dL en hombres y C-HDL <50 mg/dL en mujeres; iii. Presión arterial sistólica \geq 130 mmHg y/o diastólica \geq 85 mmHg; iv. Glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL.

- Pacientes delgados ($IMC \geq 18.5$ - 24.9 kg/m²) metabólicamente no sanos, definido como:

a).- Ambos géneros.

b).- Edad entre 18-65 años:

c).- Dos o más de los siguientes: i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151-499 mg/dL; ii. Concentración de C-HDL <40 mg/dL en hombres y C-HDL <50 mg/dL en mujeres; iii. Presión arterial sistólica \geq 130 mmHg y/o diastólica \geq 85 mmHg; iv. Glucosa en ayuno entre 100-125 mg/dL.

-Pacientes que tengan el perfil metabólico completo en las V1 y V2 (en V3 no fue realizada la metabólica).

-Pacientes que deseen participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado.

c).- Criterios de exclusión:

-Pacientes que se encuentren actualmente bajo tratamiento con medicamentos que alteran la sensibilidad a la insulina como metformina, glucocorticoides, tiazidas, β -bloqueadores.

-Pacientes con enfermedades agudas en las 6 semanas previas a su valoración.

-Pacientes con diabetes.

d).- Criterios de eliminación:

- Pacientes que no completen todas las pruebas.
- Pacientes que retiren su consentimiento durante las pruebas.

Procedimientos:

1. Los pacientes de la cohorte de síndrome metabólico y metabólica que fue realizado entre 2007-2010 se contactaron e invitaron a participar en esta nueva parte del estudio. Se citaron al departamento de Endocrinología y metabolismo. Se les explicó ampliamente los objetivos y procedimientos del estudio y se les dió a leer el consentimiento informado. Los investigadores nos apegamos a los preceptos de la Declaración de Helsinki.
2. Una vez que los pacientes entendieron los procedimientos y aceptaron participar en el estudio, se les dió el consentimiento informado para que lo firmaran. Después de este procedimiento, se les dió un cuestionario estandarizado incluyendo tiempo de evolución de obesidad, asimismo un recordatorio de alimentos, cuestionario de actividad física GPAQ, se hicieron mediciones clínicas y antropométricas por personal entrenado (cintura, cadera, índice cintura/estatura, peso, talla, IMC, presión arterial). Los pacientes fueron divididos en aquellos con MHO y MUHO, así como personas con peso normal metabólicamente sano y no sanos acorde a los criterios antes mencionados.
3. El peso corporal se realizó con bata o ropa ligera y sin calzado.
4. El paciente deberá tener un ayuno de 9 horas
5. Se pide al paciente que vacíe la vejiga antes de comenzar con las pruebas.

6. Se canalizó de ambos brazos a los pacientes y se realizó la prueba de acción/secreción de insulina mediante el método del modelo mínimo con la prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa con toma de muestras frecuentes (FSIVGTT= frequently sampled intravenous glucose tolerance test). De esta prueba se obtuvieron los siguientes parámetros: secreción aguda de insulina (AIR), índice de sensibilidad a la insulina (SI), índice de disposición de la insulina (DI), índice de metabolización de la glucosa (Sg), HOMA-beta (función de célula beta) y HOMA-IR (resistencia a la insulina). Se aprovechó que se canalizó a los pacientes para toma de otras muestras bioquímicas antes de la administración de glucosa (glucosa, creatinina, HbA1c, leptina, resistina, adiponectina, ácidos grasos libres, ALT, AST, GGT, AU, insulina, perfil de lípidos, IL-1, IL-6).
- Se administra una carga de glucosa al 50% de 0.6 g/kg de peso por vía intravenosa en el tiempo 0 durante un minuto utilizando bomba de infusión
 - La toma de muestras se realiza a los minutos -15, -10, -5, -1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 25, 30, 40, 50, 70, 100, 140 y 180 para realizar medición de glucosa e insulina en cada tiempo. En el minuto 20 se inyectan 0.03 U/Kg de peso de insulina regular IV. Normalmente la prueba es bien tolerada por los participantes.
 - Se retiran las vías intravenosas.
 - Ese mismo día los pacientes fueron sometidos a examen de composición corporal medido por DXA, composición corporal medido por bioimpedancia bioeléctrica, velocidad de pulso y fibroscan.

Desenlaces.

Principal.

- ✓ Diferencia en los metabolitos entre los pacientes con MHO vs MUHO.
- ✓ Diferencia en la sensibilidad a la insulina (al menos 50%) entre los pacientes con MHO vs MUHO medido mediante la prueba de modelo mínimo IV.

Secundarios

- Diferencia en composición corporal como surrogado de resistencia a la insulina (grasa visceral) (DXA y bioimpedancia bioeléctrica) entre los pacientes con MHO y MUHO.
- Diferencia en cantidad de grasa intrahepática medida por fibroscan entre los pacientes con MHO y MUHO.

Cálculo del tamaño de muestra:

Se utilizó la fórmula para buscar comparación de medias utilizando diversas variables como desenlace y eligiendo el tamaño de muestra mayor.

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Z_{α} = 1,96 (significancia de 0.05), 2 colas.

Z_{β} = 0,84 (poder de 80%).

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

✓ Modelo mínimo para índice de acción a la insulina (SI):

Table 1 Characteristics of the subjects according to fasting and 2-h glucose tolerance status

Clinical and metabolic data	LN/NGT	OB/NGT	OB/IGT	OB/IFG	OB/CGI
Number	32	68	82	14	26
Gender (M/F)	15/17	32/36	39/43	6/8	15/11
Age (years)	36.1 ± 10.3	31.7 ± 12.7	34.4 ± 13.2	40.6 ± 15.1	41.6 ± 15.4
Body mass index (kg/m ²)	20.6 ± 1.4	31.5 ± 4.3*	30.2 ± 3.7*	29.4 ± 2.6*	31.2 ± 5.5*
Waist circumference (cm)	72.9 ± 5.4	95.5 ± 11.8*	92.9 ± 9.2*	96.1 ± 7.9*	98.9 ± 13.9*
Waist-hip ratio	0.81 ± 0.06	0.90 ± 0.07*	0.89 ± 0.07*	0.93 ± 0.07*	0.93 ± 0.08*
Systolic blood pressure (mmHg)	111 ± 13	122 ± 16*	121 ± 16	126 ± 11*	128 ± 13*
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 8	78 ± 11*	80 ± 11*	84 ± 8*	82 ± 10*
Fasting glucose (mmol/l)	4.7 ± 0.5	5.0 ± 0.5	5.3 ± 0.5*†	6.5 ± 0.2*†‡	6.4 ± 0.2*†‡
30-min glucose (mmol/l)	7.9 ± 1.2	8.4 ± 1.0*	9.5 ± 1.5*†	11.0 ± 1.5*†	10.9 ± 1.9*†‡
2-h glucose (mmol/l)	5.1 ± 0.9	6.0 ± 1.0*	9.1 ± 0.9*†	7.0 ± 0.5*†‡	9.4 ± 1.0*†‡§
Fasting insulin (μU/ml)	7.3 ± 5.1	17.3 ± 10.9*	16.4 ± 11.4*	13.5 ± 5.8	23.6 ± 22.2*
30-min insulin (μU/ml)	46.9 ± 34.1	178.7 ± 104.4*	96.1 ± 66.4*†	97.3 ± 54.8†	102.3 ± 76.0*†
2-h insulin (μU/ml)	24.7 ± 10.3	113.4 ± 91.6*	173.3 ± 141.0*†	69.0 ± 42.7†	138.5 ± 102.2*
HOMA-IR (μU/ml ²)	1.60 ± 1.2	4.31 ± 4.7*	4.05 ± 2.8*	3.89 ± 1.6*	6.71 ± 6.3*
ΔI ₀₋₃₀ /ΔG ₀₋₃₀ (μU/ml per mmol/l)	13.3 ± 12.2	50.6 ± 30.1*	19.9 ± 16.4†	21.4 ± 16.3†	18.9 ± 14.8†
S _i × 10 (min ⁻³ mU ⁻¹ l)	7.67 ± 3.0	1.83 ± 1.1*	1.58 ± 1.1*	1.71 ± 1.0*	1.46 ± 0.7*
AIRg (mU l ⁻¹ min)	431.6 ± 175.5	1214.1 ± 798.8*	533.0 ± 358.7†	190.5 ± 135.0*†‡	253.5 ± 177.4*†‡
Disposition index	2967.3 ± 1050.0	1893.6 ± 11121.5*	718.7 ± 572.7*†	354.7 ± 152.3*†‡	389.7 ± 359.8*†‡
Triglycerides (mmol/l)	0.89 ± 0.3	1.71 ± 0.9*	2.18 ± 1.6*	2.36 ± 1.2*	1.86 ± 0.7*
Total cholesterol (mmol/l)	4.0 ± 0.9	4.7 ± 1.0*	5.0 ± 0.8*	5.0 ± 0.8*	5.4 ± 1.3*
HDL cholesterol (mmol/l)	1.59 ± 0.2	1.24 ± 0.3*	1.23 ± 0.3*	1.22 ± 0.2*	1.23 ± 0.2*
LDL cholesterol (mmol/l)	2.3 ± 0.5	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8*	3.2 ± 0.6*	3.2 ± 0.7*

Data are means ± s.d.
 *P < 0.05 vs. LN/NGT group, †P < 0.05 vs. OB/NGT group, ‡P < 0.05 vs. OB/IGT group, §P < 0.05 vs. OB/IFG group.
 AIRg, acute insulin response to glucose; CGI, combined glucose intolerance (subjects with both IFG and IGT); HDL, high-density lipoprotein;
 HOMA-IR, homeostasis model assessment—insulin resistance; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance;
 LDL, low-density lipoprotein; LN, lean; M/F, male/female; NGT, normal glucose tolerance; OB, obese; S_i, insulin sensitivity index.

$$n=2 * (3.0)^2 * (1.96+0.84)^2 / (5.84)^2 = 5$$

$$n=2 * (3.0)^2 * (1.96+0.84)^2 / (2.92)^2 = \mathbf{16}$$
 (diferencia del 50%) de la sensibilidad a la insulina.

$$n=2 * (3.0)^2 * (1.96+0.84)^2 / (2.33)^2 = 26$$
 (diferencia del 40%) de la sensibilidad a la insulina.

$$n=2 * (3.0)^2 * (1.96+0.84)^2 / (1.75)^2 = 46$$
 (diferencia del 30%) de la sensibilidad a la insulina.

Se tomaran **20** pacientes por grupo

✓ Composición por DXA:

Table 1 Anthropometric and body composition indices of the study population shown as means (s.d.)

	Women (n = 159)				Men (n = 124)			
	Total female subgroup	BMI < 30 kg/m ² (n = 66)	BMI 30-35 kg/m ² (n = 53)	BMI ≥ 35 kg/m ² (n = 40)	Total male subgroup	BMI < 30 kg/m ² (n = 50)	BMI 30-35 kg/m ² (n = 44)	BMI ≥ 35 kg/m ² (n = 30)
Age (years)	49.1 (10.0)	47.5 (8.5)	49.8 (8.4)	49.9 (11.6)	51.4 (8.0)	49.9 (8.0)	53.8 (7.4)	51.7 (8.8)
BIA height (cm)	161.2 (8.2)	161.7 (6.1)	161.6 (6.8)	161.7 (6.1)	175.2 (6.8)	174.9 (7.6)	175.9 (5.3)	174.0 (5.8)
BIA weight (kg)	79.1 (18.1)	65.0 (9.7)	85.1 (8.9)	105.6 (14.9)	88.3 (13.3)	82.1 (11.8)	98.7 (8.2)	110.2 (8.2)
DXA weight (kg)	78.9 (17.9)	65.6 (9.8)	83.8 (9.5)	105.9 (14.4)	88.3 (13.4)	82.1 (11.9)	98.6 (8.3)	109.1 (12.7)
BIA BMI (kg/m ²)	30.7 (8.9)	24.90 (3.3)	32.56 (1.6)	40.6 (6.3)	28.8 (3.4)	26.8 (2.7)	32.0 (1.5)	36.4 (3.5)
BIA % body fat (%)	38.8 (9.4)	32.0 (6.6)	42.8 (2.5)	46.7 (3.8)	27.1 (5.4)	24.7 (4.5)	31.1 (4.3)	41.2 (5.3)
DXA % body fat (%)	39.4 (9.2)	33.5 (6.9)	42.4 (3.4)	46.7 (4.8)	27.4 (5.5)	25.1 (4.9)	31.2 (4.0)	40.2 (5.2)
BIA fat mass (kg)	32.0 (13.9)	21.4 (6.8)	36.5 (5.1)	49.8 (10.7)	24.6 (7.3)	20.8 (5.5)	31.0 (5.2)	45.5 (6.1)
DXA fat mass (kg)	32.4 (13.7)	22.6 (6.9)	35.9 (6.0)	50.1 (11.7)	24.8 (7.1)	21.1 (5.5)	31.0 (4.9)	43.9 (5.2)
BIA fat-free mass (kg)	47.7 (7.7)	43.6 (4.4)	48.4 (4.4)	55.8 (5.7)	63.1 (8.1)	61.4 (7.7)	66.0 (8.1)	62.1 (9.2)
DXA fat-free mass (kg)	47.3 (8.0)	43.0 (4.9)	48.0 (4.8)	55.8 (4.6)	62.3 (8.2)	60.6 (8.3)	65.1 (7.5)	63.1 (8.0)

BIA, bioelectrical impedance analysis; BMI, body mass index; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry.

MUJERES

$$n=2 * (6.9)^2 * (1.96+0.84)^2 / (8.9)^2 = \mathbf{10}$$

HOMBRES

$$n=2 * (4.9)^2 * (1.96+0.84)^2 / (6.1)^2 = \mathbf{11}$$

Se tomarán **13** pacientes por grupo.

- ✓ Composición por Bioimpedancia eléctrica:

Table 1 Anthropometric and body composition indices of the study population shown as means (s.d.)

	Women (n = 159)				Men (n = 124)			
	Total female subgroup	BMI < 30 kg/m ² (n = 66)	BMI 30–35 kg/m ² (n = 53)	BMI ≥ 35 kg/m ² (n = 40)	Total male subgroup	BMI < 30 kg/m ² (n = 50)	BMI 30–35 kg/m ² (n = 44)	BMI ≥ 35 kg/m ² (n = 30)
Age (years)	49.1 (10.0)	47.5 (8.5)	49.8 (8.4)	49.9 (11.6)	51.4 (8.0)	49.9 (8.0)	53.8 (7.4)	51.7 (8.8)
BIA height (cm)	161.2 (8.2)	161.7 (6.1)	161.6 (6.8)	161.7 (6.1)	175.2 (6.8)	174.9 (7.6)	175.9 (5.3)	174.0 (5.8)
BIA weight (kg)	79.1 (18.1)	65.0 (9.7)	85.1 (8.9)	105.6 (14.9)	88.3 (13.3)	82.1 (11.8)	98.7 (8.2)	110.2 (8.2)
DXA weight (kg)	78.9 (17.9)	65.6 (9.8)	83.8 (9.5)	105.9 (14.4)	88.3 (13.4)	82.1 (11.9)	98.6 (8.3)	109.1 (12.7)
BIA BMI (kg/m ²)	30.7 (8.9)	24.90 (3.3)	32.56 (1.6)	40.6 (6.3)	28.8 (3.4)	26.8 (2.7)	32.0 (1.5)	36.4 (3.5)
BIA % body fat (%)	38.8 (9.4)	32.0 (6.6)	42.8 (2.5)	46.7 (3.8)	27.1 (5.4)	24.7 (4.5)	31.1 (4.3)	41.2 (5.3)
DXA % body fat (%)	39.4 (9.2)	33.5 (6.9)	42.4 (3.4)	46.7 (4.8)	27.4 (5.5)	25.1 (4.9)	31.2 (4.0)	40.2 (5.2)
BIA fat mass (kg)	32.0 (13.9)	21.4 (6.8)	36.5 (5.1)	49.8 (10.7)	24.6 (7.3)	20.8 (5.5)	31.0 (5.2)	45.5 (6.1)
DXA fat mass (kg)	32.4 (13.7)	22.6 (6.9)	35.9 (6.0)	50.1 (11.7)	24.8 (7.1)	21.1 (5.5)	31.0 (4.9)	43.9 (5.2)
BIA fat-free mass (kg)	47.7 (7.7)	43.6 (4.4)	48.4 (4.4)	55.8 (5.7)	63.1 (8.1)	61.4 (7.7)	66.0 (8.1)	62.1 (9.2)
DXA fat-free mass (kg)	47.3 (8.0)	43.0 (4.9)	48.0 (4.8)	55.8 (4.6)	62.3 (8.2)	60.6 (8.3)	65.1 (7.5)	63.1 (8.0)

BIA, bioelectrical impedance analysis; BMI, body mass index; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry.

MUJERES

$$n=2 * (6.6)^2 * (1.96+0.84)^2 / (10.8)^2 = 6$$

HOMBRES

$$n=2 * (4.5)^2 * (1.96+0.84)^2 / (6.4)^2 = 8$$

Se tomará una muestra de **10** pacientes por grupo

Con los resultados previos, tomaremos por cada grupo **20 pacientes**, con lo cual cubriremos a todos los desenlaces.

Infraestructura con la que se cuenta para desarrollar el trabajo de investigación.

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM), del departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en donde se tiene el personal humano capacitado y la infraestructura para llevar a cabo el estudio. Además, cuenta con laboratorio certificado y un área especial donde se llevan a cabo los estudios de modelo mínimo oral, composición corporal por DXA, bio-impedancia bioeléctrica. El fibroscan se realizó en el departamento de gastroenterología del INCMNSZ.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- **Estadística descriptiva:** Se aplicaron pruebas de normalidad a las variables continuas para verificar su distribución y realizar el correcto análisis estadístico. Se presentan los datos como medias (\pm desviación estándar) o medianas e intervalo intercuartilar según su distribución y porcentajes.
- **Estadística analítica:** Se realizó prueba de T de student o U de Mann-Whitney según la distribución de los datos para las variables antropométricas y bioquímicas.
- Se realizaron prueba de Chi^2 para variables categóricas.
- Se realizaron modelos de regresión logística multivariados para determinar la asociación entre cada uno de los metabolitos con los diferentes fenotipos de delgado y obeso, sano y no sano.
- Se hizo un análisis por componentes principales (método de reducción de dimensiones) para ver la intercorrelación de los metabolitos y su asociación con el fenotipo MHO utilizando regresión logística, ajustada por edad y sexo.
- Se realizó un análisis de discriminante cuadrática para calcular la probabilidad de discriminación entre entre MHO y MUHO.
- Se considera el valor de $p < 0.05$ como significativo. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.
- El estudio de ajusta a las normas éticas institucionales, a la ley general de salud en materia de investigación y a la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Características basales de la población:

Se incluyeron 110 pacientes, con distintos fenotipos de IMC y de salud metabólica. De los pacientes incluidos, 57 eran delgados metabólicamente sanos al inicio del estudio (52%), 21 eran delgados metabólicamente no sanos (19%), 18 eran obesos metabólicamente sanos (16%) y 14 eran obesos metabólicamente no sanos (13%) (Figura 4). Los pacientes obesos metabólicamente no sanos tuvieron, con significancia estadística, niveles más bajos de insulina, menor circunferencia de cintura y un mayor índice cintura–cadera respecto a los obesos metabólicamente no sanos. Parámetros y tendencias similares fueron identificados entre los grupos delgados sanos y delgados no sanos: niveles más bajos de insulina, menor circunferencia de cintura y un mayor índice cintura–cadera a favor del grupo delgado sano.

Transiciones entre los fenotipos:

Después de 10 años de seguimiento, la proporción de la salud metabólica y el índice de masa corporal en los pacientes sufrió distintos cambios: 32 pacientes quedaron en el fenotipo delgado metabólicamente sanos (29%), 10 pacientes en el fenotipo delgado metabólicamente no sano (9%), 40 en el fenotipo obeso metabólicamente sano (36%) y finalmente, 28 pacientes en el fenotipo obeso metabólicamente no sano (25%) (Figura 4 y figura 5).

Algunos de los parámetros que presentaron significancia estadística durante la visita 3, fueron los niveles más bajos de insulina en el fenotipo delgado metabólicamente sano vs el no sano, así como una mayor sensibilidad a la insulina y menor resistencia a la insulina

a favor del grupo delgado sano, evaluado mediante el análisis de modelo mínimo (Tabla 1).

Los parámetros que fueron diferentes estadísticamente entre el grupo obeso metabólicamente sano vs el no sano fueron: niveles más bajos de insulina, menor peso corporal, menor grasa visceral (evaluado mediante BIA) y menor cintura (Tabla 2).

Diferencias metabolómicas entre los pacientes obesos metabólicamente sanos vs los obesos metabólicamente no sanos.

Como parte del objetivo principal del estudio, primero se realizó un análisis de componentes principales con los distintos metabolitos, y en el screen plot se identificó la distribución de los distintos metabolitos. Como se puede ver, los 4 componentes iniciales son los más importantes, y del 5 al 10 prácticamente alcanzan una meseta (figura 6).

En el siguiente paso, tomamos los 4 primeros componentes del análisis, los cuales explicaban más del 90% de la varianza, y se identificaron aquellos componentes que se asociaban a la progresión vs continuar estable o revertir a un fenotipo de menor riesgo. Podemos identificar que los componentes 2 y 3 se asociaron a progresión (figura 7).

Una vez que identificamos a los componentes que se asociaron a la progresión entre los fenotipos, identificamos qué metabolitos constituían dichos componentes (tabla 3 y tabla 4). Una vez realizado este paso, ingresamos los metabolitos de los componentes 2 y 3 al analizador de vías metabólicas.

Las vías metabólicas que lograron significancia estadística y que estuvieron involucradas con el componente principal 2 se relacionaron con: glucólisis/gluconeogénesis y con la biosíntesis de ácidos grasos insaturados. Por otra parte, las vías metabólicas que

estuvieron involucradas con el componente principal 3 se relacionaron con: metabolismo de glioxilato y dicarboxilato; el metabolismo de alanina, aspartato y glutamato y; biosíntesis de aminoacil-tRNA.

Finalmente, evaluamos en qué parámetros clínicos impactaban los componentes 2 y 3 que explicaran la progresión de un fenotipo obeso sano a un fenotipo no sano.

Primero, analizamos el componente 2 y documentamos que interactúa con el índice de disposición, con la secreción aguda de insulina (evaluado mediante el análisis de modelo mínimo de la curva de tolerancia IV a la glucosa) y con la mayor cantidad de grasa intrahepática (CAP, evaluado mediante el fibroscan). Después, analizamos el componente 3 y encontramos que interactúa con índice de disposición y con la secreción aguda de insulina (evaluado mediante el análisis de modelo mínimo de la curva de tolerancia IV a la glucosa).

DISCUSIÓN:

Este estudio nos permite informar sobre los cambios que ocurren en el IMC y la salud metabólica de una población con un seguimiento de ~10 años, además de identificar cuáles son las potenciales metabolitos y sus respectivas vías metabólicas que se asocian a que los pacientes progresen de un fenotipo MHO a uno obeso no sano.

Nuestro grupo recientemente publicó los resultados de una cohorte de 3 años de seguimiento de pacientes sanos, donde fueron incluidos mas de 5000 pacientes. Se identificó que la prevalencia del fenotipo obeso metabólicamente sano en esta cohorte fue del 39,3% (43). Así como lo señalamos en esa publicación, los datos de esta tesis sugieren que la salud metabólica es un proceso dinámico y continuo. La mayoría de las transiciones se produjeron en dirección hacia el fenotipo no sano. El Nurses' Health Study (44), uno de los estudios con el seguimiento más largo (30 años), informó que las mujeres sanas pasaban a un estado metabólicamente no sano con el tiempo, en todas las categorías de IMC, aunque el riesgo era mayor en las que tenían un mayor grado de adiposidad, en comparación con las que tenían un peso normal (84% frente a 68%). Aunque la cohorte de esta tesis tiene relativamente pocos pacientes, tiene un seguimiento de ~10 años, y demostramos el deterioro de la salud metabólica, sobre todo desde el grupo delgado sano, que proporcionalmente disminuyó desde un 52% a un 29%. Por otro lado, el grupo de personas con obesidad metabólicamente sanos se duplicó, pasando de un 13% en el basal a un 25% al seguimiento.

Por otro lado, esta tesis logró identificar algunos metabolitos que se asocian con el riesgo de progresar desde un fenotipo obeso sano a uno no sano. Algunos de estos metabolitos ya han sido descrito en otras publicaciones, como los aminoácidos de cadena ramificada,

distintos tipo de lípidos, aminoácidos aromáticos entre otros. Al final, nos permitió identificar cuáles serían las potenciales vías metabólicas involucradas en el deterioro de la salud metabólica entre los pacientes MHO que transicionan hacia un fenotipo no sano, entre las que se encuentran las vías de glucólisis/gluconeogénesis, metabolismo de alanina-aspartato-glutamato, metabolismo de glioxilato/descarboxilato y biosíntesis de ácidos grasos no saturados.

No todos los estudios de metabolómica en MHO han sido consistentes en los hallazgos respecto a la presencia de metabolitos como los aminoácidos (AA) de cadena ramificada. Los AA de cadena ramificada se asocian frecuentemente con algunos indicadores desfavorables, especialmente del metabolismo de los lípidos.

En un estudio publicado hace algunos años (38), se identificó la acumulación de especies de ácidos grasos, subclases de VLDL, glucoproteínas y AA de cadena ramificada. Para identificar biomarcadores relevantes asociados a SMe, se utilizó análisis de componentes principales. Se identificaron ocho factores (componentes) metabólicos compuestos por metabolitos correlacionados. Hubo diferencias significativas entre el fenotipo MHO y el síndrome metabólico para el factor 1 (aminoácidos de cadena ramificada, fenilalanina, tirosina y orosomucoide) ($p = 0,001$) y el factor 2 (ácidos grasos totales, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos omega-7 y omega-9, ácido linoleico, ácidos grasos monoinsaturados, fosfoglicéridos fosfoglicéridos, fosfolinas totales). Después de ello, los investigadores realizaron un análisis de red para explorar las relaciones entre los factores metabólicos y los factores de riesgo clínicos. Al examinar todos los sujetos, el factor 1 se asoció con factores ya conocidos como HOMA-IR, la insulina, triacilglicerol, presión arterial sistémica, IMC, perímetro de cintura, ALT,

subclases de VLDL, e inversamente con el HDL ($p < 0,01$ para todos). El factor 2 y el factor 3 se asociaron con las IDL, el LDL y el VLDL, mientras que el factor 2 también se asoció con la presión arterial sistémica y el triacilglicerol ($p < 0,01$ para todos).

En este otro estudio Nórdico, los aminoácidos de cadena ramificada fueron más altos en el fenotipo obeso metabólicamente no sano vs el sano, mientras que los marcadores de inflamación son más bajos en el fenotipo delgado sano frente al fenotipo MHO. De todos los parámetros clínicos, los que tuvieron una mayor asociación con los metabolitos fueron los lípidos CT, C-LDL, TG, pero sobre todo este último, aunque la asociación de los metabolitos con el C-HDL fue inversa (42).

Los mayores niveles de BCAA está asociados a la obesidad y al riesgo de DM2. Un defecto en el metabolismo oxidativo de los BCAAs parece llevar a una acumulación de BCAA y de productos intermedios tóxicos en personas con obesidad. Los niveles elevados de BCAA activan persistentemente el mTORC1, lo que genera resistencia a la insulina a través de la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1). En personas con resistencia a la insulina, un nivel alto crónico de aminoácidos podría mantener la hiperactivación de mTOR/S6K1, que puede establecer un mecanismo de retroalimentación negativa. Los BCAA se consideraban normalmente como una consecuencia, más que como una causa, de la resistencia a la insulina. Sin embargo, hay pruebas sólidas que sugieren que las elevaciones de BCAA contribuyen a la resistencia a la insulina (42).

Las infusiones de BCAA en humanos estimulan la secreción de insulina y glucagón, y empeoran la sensibilidad a la insulina. La elevación de los BCAA en plasma puede aparecer más de 10 años antes del desarrollo de la diabetes. Un estudio de

aleatorización Mendeliana identificó la predisposición genética de la elevación de BCAA con el riesgo de DM2.

Los niveles elevados de aminoácidos aromáticos, especialmente de fenilalanina y tirosina, van de manera paralela con los trastornos metabólicos, lo que también sugiere que pueden servir como biomarcadores del fenotipo obeso no sano. La mTOR es un mediador central de la señalización entre los aminoácidos y la insulina. La insulina activa la mTOR, seguida de la activación de la S6K1 ribosomal, que regula la iniciación de la traducción y elongación mediante la fosforilación de S6. La activación de mTOR o la activación de S6K1 fosforilan el IRS-1, lo que conduce al bloqueo de la señalización de la insulina. En particular, la S6K1 hiperactiva y mTOR regulan negativamente a Akt induciendo la fosforilación de la serina de IRS-1 serina del IRS-1, lo que interrumpe su interacción con el receptor de insulina y provoca su degradación. En sujetos resistentes a la insulina, un nivel crónicamente alto de aminoácidos podría mantener la hiperactivación de mTOR/S6K1, que actúa conjuntamente para establecer un bucle de retroalimentación negativa.

Nuestros resultados muestran que los componentes 2 y 3 (que se asociaron con el mayor riesgo de progresión de un fenotipo obeso sano a uno no sano), interactúan con distintos parámetros asociados con la sensibilidad/resistencia a la insulina, como el índice de disposición y la secreción aguda de insulina, pero también con la mayor probabilidad de desarrollar grasa intrahepática, que es un surrogado de resistencia a la insulina.

Fortalezas de la tesis: se tienen datos de los pacientes desde hace 10 años (V1), 7 años (V2) y de la actualidad (V3). Además, los datos con los que se cuenta, relacionados a la metabólica, permiten identificar juntos con los factores clínicos y bioquímicos, a

aquellos pacientes que tendrán mayor riesgo de desarrollar un fenotipo obeso no sano al seguimiento.

Debilidades de la tesis: no se pudieron contactar a un mayor número de casos de la cohorte original, que nos permitiera saber el estado de salud actual. Ya que al incrementar la "n" en cada unos de los distintos fenotipos, nos permitiría tener resultados mas robustos. También es conveniente replicar los análisis de metabolómica mediante otras estrategias metodológicas y corroborar la consistencia entre los resultados.

CONCLUSIONES:

El IMC y la salud metabólica tienen tendencia a deteriorarse con el tiempo. Distintas características clínicas, bioquímicas y antropométricas pueden diferenciar al fenotipo MHO vs MUHO, como la CC, el ICC, los niveles de insulina, la grasa visceral, entre otros; sin embargo no siempre son consistentes. El fenotipo obeso metabólicamente sano es diferente en las características metabólicas del fenotipo MUHO, y en general, tiene un perfil metabólico más favorable. Las vías metabólicas que se asociaron, en esta cohorte, con progresión hacia un fenotipo de riesgo, tienen que ver con vías de glucólisis/gluconeogénesis, metabolismo de alanina-aspartato-glutamato, metabolismo de glioxilato/descarboxilato y biosíntesis de ácidos grasos no saturados. Los metabolitos del componente 2 que se asocian a progresión del deterioro metabólico en nuestra cohorte, interactúan con mecanismos que favorecen la resistencia a la insulina y mayor contenido de grasa intrahepática. Los metabolitos del componente 3 que se asocian a progresión del deterioro metabólico en nuestra cohorte, interactúan con mecanismos que favorecen la resistencia a la insulina.

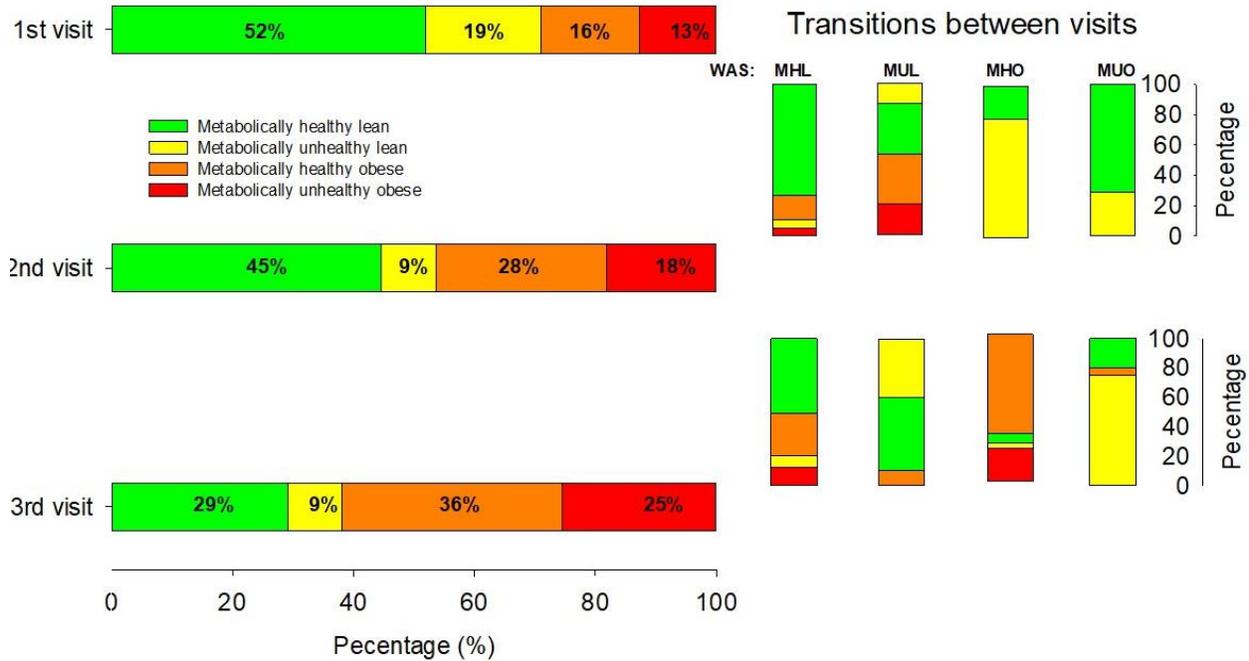


Figura 4. Proporción de pacientes en los distintos fenotipo de IMC y salud metabólica durante las V1-V2 y V3.

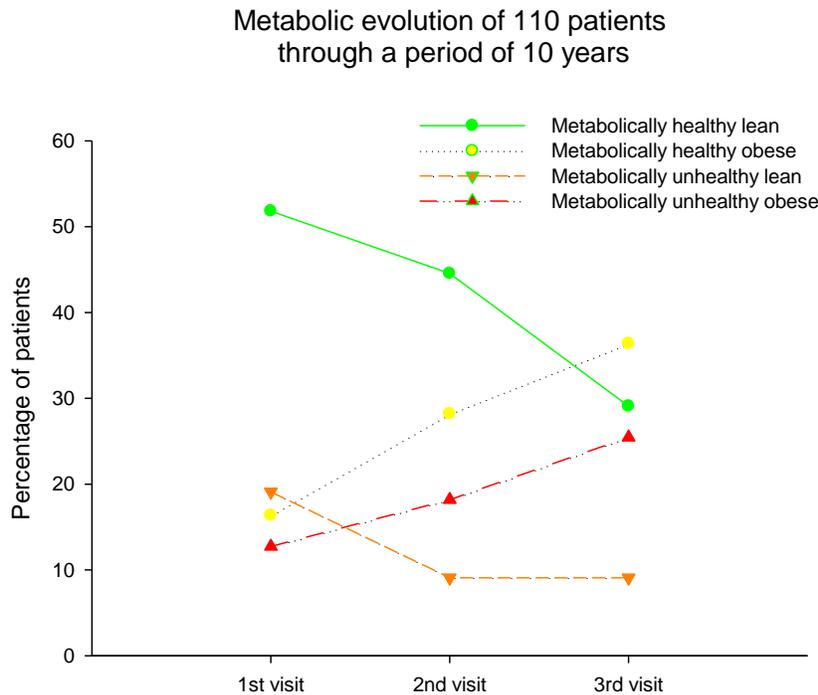


Figura 5. Transiciones que ocurrieron en los 4 diferentes fenotipos a través del tiempo.

Características en V3 Delgado metabólicamente sano vs no sano			
VARIABLE	MHL N= (32)	MUHL N = (10)	P
EDAD (años)	52.0 (47.25-56.0)	58.5 (53.25-63.0)	0.014
INSULINA	5.0 (3.875-6.0)	6.95 (4.75-10.05)	0.022
GLUCOSA (mg/dL)	90.0 (80.5-95.0)	94.5 (88.75-101.25)	0.089
HbA1C (%)	5.6 (5.3-5.8)	5.55 (5.375-5.625)	0.523
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	91.5 (73.0-133.5)	164.5 (101.5-203.0)	0.009
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	205.5 (181.25-223.0)	216.5 (193.75-226.25)	0.595
C-HDL (mg/dL)	56.0 (48.75-63.75)	55.5 (43.75-64.75)	0.69
C-LDL (mg/dL)	127.5 (109.0-150.75)	121.5 (104.75-137.5)	0.478
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4.25 (4.0-5.0)	4.3 (4.05-6.55)	0.307
CREATININA SÉRICA (mg/dL)	0.69 (0.6225-0.83)	0.77 (0.6675-0.87)	0.225
AST (mg/dL)	21.5 (18.25-27.75)	26.0 (19.75-29.0)	0.230
ALT (mg/dL)	18.0 (14.0-23.75)	19.5 (18.0-25.5)	0.168
GGT (mg/dL)	12.0 (10.0-22.5)	16.0 (10.75-24.25)	0.486
TA SISTÓLICA (mmHg)	109.5 (102.0-117.0)	150.0 (132.75-161.75)	0.000
TA DIASTÓLICA (mmHg)	66.5 (61.0-76.0)	88.5 (80.75-93.0)	0.000
PAM (mmHg)	81.0 (76.0-87.5)	103.65 (94.25-114.25)	0.000
PESO (Kg)	60.55 (56.2-63.525)	63.275 (59.675-73.15)	0.072
IMC (Kg/m2)	23.47 (22.315-24.163)	23.685 (22.968-24.475)	0.36

Características en V3 Delgado metabólicamente sano vs no sano			
VARIABLE	MHL N= (32)	MUHL N = (10)	P
MASA GRASA (Kg)	20.33 (17.8325-22.5475)	22.135 (19.1075-24.49)	0.215
PORCENTAJE DE MASA GRASA	35.3 (28.35-38.125)	31.35 (29.2-40.0)	0.941
MASA MAGRA (Kg)	39.075 (35.0375-46.0275)	42.065 (36.5525-50.64)	0.226
PORCENTAJE DE MASA MAGRA	64.7 (61.875-71.65)	68.65 (59.73-70.80)	0.918
AGUA CORPORAL TOTAL	28.5 (26.31-33.35)	31.2 (27.5075-37.0)	0.215
PORCENTAJE DE AGUA CORPORAL TOTAL	48.75 (46.025-53.575)	50.3 (44.55-52.15)	0.745
GRASA VISCERAL	2.1 (1.7-2.4)	2.5 (1.785-3.725)	0.171
CINTURA DEL PACIENTE EN CM	82.0 (77.0-88.0)	83.5 (78.53-94.33)	0.184
CADERA DEL PACIENTE EN CM	97.25 (91.93-101.0)	96.4 (93.75-100.73)	0.887
ÍNDICE CINTURA-CADERA	0.855 (0.795-0.88)	0.88 (0.8275-0.9625)	0.152
DEXA GRASA G	20.5495 (17.6547-23.0902)	21.7965 (17.6027-24.8162)	0.701
DEXA MAGRO G	36.724 (33.1465-41.576)	40.7665 (33.66675-46.528)	0.125
MODELO MÍNIMO AIRG	352.0 (192.0-588.0)	557.5 (295.75-932.25)	0.137
MODELO MÍNIMO DI	1380.0 (634.0-2040.0)	1000.0 (498.0-1787.5)	0.585
MODELO MÍNIMO SI	3.57 (2.3-5.97)	1.84 (1.39-4.1475)	0.022
MODELO MÍNIMO SG	0.0165 (0.0103-0.023)	0.01855 (0.012855-0.02095)	0.855
FUNCIÓN DE LA CÉLULA β EN MODELO MÍNIMO	75.7 (55.0-105.0)	86.71 (63.525-159.5)	0.404
RESISTENCIA A LA INSULINA EN MODELO MÍNIMO	0.977 (0.716-1.18)	1.51 (1.07875-2.1275)	0.011
FIB CAP	223.0 (210.5-253.5)	216.0 (184.5-246.25)	0.529

Tabla 1: Características basales de los fenotipos delgados sanos y delgados no sanos en la visita

3.

Características en V3 OBESO metabólicamente sano vs no sano			
VARIABLE	MHO N= (40)	MUHO N = (28)	P
<u>EDAD (años)</u>	50.0 (43.25-55.0)	53.0 (49.25-55.75)	0.41
<u>INSULINA</u>	<u>6.6 (4.525-9.35)</u>	<u>8.9 (6.35-10.575)</u>	<u>0.03</u>
GLUCOSA (mg/dL)	90.5 (85.0-94.75)	93.0 (87.25-101.5)	0.068
HbA1C (%)	5.7 (5.5-5.9)	5.5 (5.325-5.675)	0.007
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	126.0 (105.0-147.5)	175.0 (159.25-248.5)	0.000
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	196.0 (177.0-236.0)	221.5 (194.0-245.25)	0.112
C-HDL (mg/dL)	46.5 (42.0-53.75)	39.0 (35.0-46.5)	0.001
C-LDL (mg/dL)	126.0 (107.75-162.0)	126.5 (108.25-156.25)	0.908
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	5.3 (4.3-5.6)	5.1 (4.525-6.6)	0.376
<u>CREATININA SÉRICA (mg/dL)</u>	<u>0.65 (0.6125-0.7375)</u>	<u>0.775 (0.6525-0.85)</u>	<u>0.013</u>
AST (mg/dL)	25.0 (20.0-29.0)	23.5 (21.0-29.0)	0.658
ALT (mg/dL)	21.0 (18.0-25.0)	25.0 (18.0-33.5)	0.246
GGT (mg/dL)	15.0 (12.0-27.0)	22.0 (14.25-29.0)	0.111
TA SISTÓLICA (mmHg)	116.0 (110.0-120.0)	131.5 (120.25-150.0)	0.000
TA DIASTÓLICA (mmHg)	74.0 (69.0-77.0)	82.0 (79.0-85.0)	0.000
PAM (mmHg)	88.0 (83.0-91.0)	98.0 (89.5-106.5)	0.000
<u>PESO (Kg)</u>	<u>70.45 (63.6875-81.1125)</u>	<u>79.325 (70.2-88.5875)</u>	<u>0.035</u>
IMC (Kg/m2)	27.145 (25.870-33.415)	29.385 (25.708-33.495)	0.921

Características en V3 OBESO metabólicamente sano vs no sano			
VARIABLE	MHO N= (40)	MUHO N = (28)	P
MASA GRASA EN KG	28.775 (22.3075-38.0225)	30.545 (23.54-34.875)	0.699
PORCENTAJE DE MASA GRASA	42.3 (35.125-46.3)	38.75 (31.425-44.0)	0.125
MASA MAGRA EN KG	43.27 (37.7625-46.78)	45.556 (39.59-58.005)	0.042
PORCENTAJE DE MASA MAGRA	57.7 (53.7-64.875)	61.25 (56.0-68.575)	0.104
<u>AGUA CORPORAL TOTAL</u>	<u>32.35(28.3575-34.9)</u>	<u>35.055 (30.025-43.4)</u>	<u>0.008</u>
PORCENTAJE DE AGUA CORPORAL TOTAL	42.9 (40.0-48.3)	45.85 (42.4-50.25)	0.105
<u>GRASA VISCERAL</u>	<u>2.55 (2.3-3.1)</u>	<u>3.15 (2.9-3.65)</u>	<u>0.001</u>
<u>CINTURA DEL PACIENTE EN CM</u>	<u>90.0 (87.0-99.0)</u>	<u>96.5 (92.5-101.5)</u>	<u>0.004</u>
CADERA DEL PACIENTE EN CM	105.8 (99.2-113.8)	106.0 (100.43-111.3)	0.985
<u>ÍNDICE CINTURA-CADERA</u>	<u>0.86 (0.82-0.9)</u>	<u>0.93 (0.865-0.9575)</u>	<u>0.000</u>
DEXA GRASA G	26.618 (22.2335-36.7995)	29.057 (24.122-36.137)	0.755
DEXA MAGRO G	40.799 (36.2275-44.9175)	44.714 (36.988-51.93)	0.174
MODELO MÍNIMO AIRG	502.5 (350.75-697.0)	732.5 (343.75-960.75)	0.106
MODELO MÍNIMO DI	1035.0 (844.0-1567.5)	1210.0 (865.25-1730.0)	0.398
MODELO MÍNIMO SI	2.365 (1.3975-3.085)	1.915 (1.4375-2.6275)	0.428
MODELO MÍNIMO SG	0.0151 (0.007755-0.0196)	0.0145 (0.009208-0.0203)	0.862
FUNCIÓN DE LA CÉLULA β EN MODELO MÍNIMO	115.0 (71.25-212.0)	118.0 (69.975-144.5)	0.338
RESISTENCIA A LA INSULINA EN MODELO MÍNIMO	1.525 (1.1325-2.175)	1.73 (1.0775-2.3)	0.597
FIB CAP	279.5 (214.25-308.0)	294.0 (239.0-336.0)	0.117

Tabla 2: Características basales de los fenotipos obesos sanos y obesos no sanos en la visita 3.

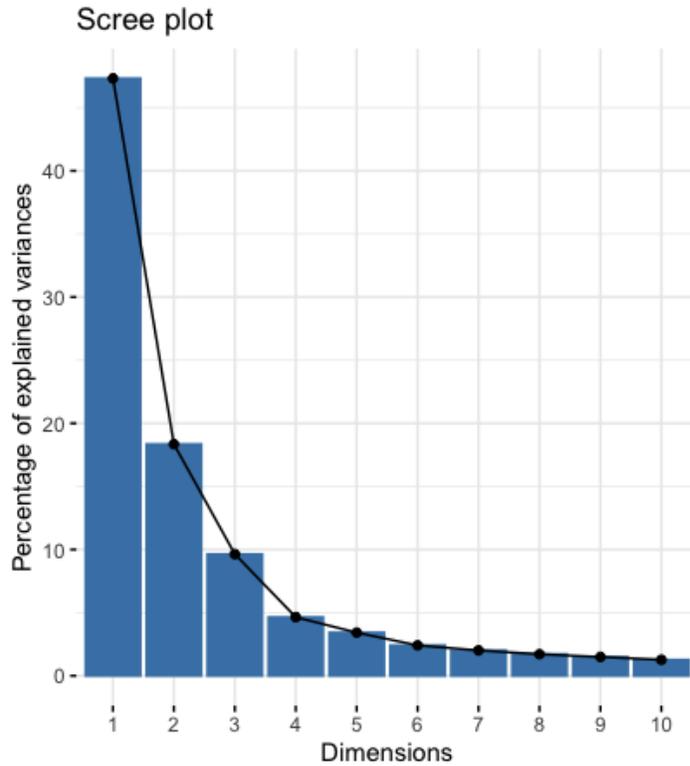


Figura 6: Screen plot de los distintos metabolitos mediante el análisis de componentes principales.

Variable	N	Hazard ratio	p
p1	110		1.05 (0.98, 1.11) 0.140
p2	110		1.09 (1.04, 1.15) <0.001
p3	110		1.32 (1.11, 1.57) 0.001
p4	110		0.88 (0.71, 1.10) 0.252
EDAD_1	110		0.96 (0.91, 1.00) 0.076
SEXO	110		1.18 (0.63, 2.21) 0.596

Figura 7: Componentes que fueron asociados a progresión de un fenotipo obeso sano a un fenotipo no sano.

COMPONENTE 2			
TÉRMI NO	INTERPRETACIÓN	TÉRMI NO	INTERPRETACIÓN
Glc1	Glucose mmol/L	MUFA 1	Monounsaturated fatty acids; 16:1, 18:1 mmol/L
DHA1	Docosahexaenoic acid mmol/L	FAw61	Omega-6 fatty acids mmol/L
His1	Histidine mmol/L	Glo1	Glycerol mmol/L
DHAF A1	Ratio of 22:6 docosahexaenoic acid to total fatty acids %	Ala1	Alanine mmol/L
CLAF A1	Ratio of conjugated linoleic acid to total fatty acids %	bOHBu t1	3-hydroxybutyrate mmol/L
Pyr1	Pyruvate mmol/L	FAw31	Omega-3 fatty acids mmol/L
LA1	Linoleic acid mmol/L	PUFA1	Polyunsaturated fatty acids mmol/L
Phe1	Phenylalanine mmol/L	Ile1	Isoleucine mmol/L
Crea1	Creatinine mmol/L	Leu1	Leucine mmol/L
FAw6F A1	Ratio of omega-6 fatty acids to total fatty acids %	Ace1	Acetate mmol/L
MUF A1	Ratio of monounsaturated fatty acids to total fatty acids %	Alb1	Albumin signal area
Lac1	Lactate mmol/L	CLA1	Conjugated linoleic acid mmol/L
LAFA1	Ratio of 18:2 linoleic acid to total fatty acids %	SFA1	Saturated fatty acids mmol/L
Gly1	Glycine mmol/L	AcAce1	Acetoacetate mmol/L
Cit1	Citrate mmol/L	Val1	Valine mmol/L
FAw3F A1	Ratio of omega-3 fatty acids to total fatty acids %	PUFAF A1	Ratio of polyunsaturated fatty acids to total fatty acids %
Gp1	Glycoprotein acetyls, mainly a1-acid glycoprotein mmol/L	SFAFA 1	Ratio of saturated fatty acids to total fatty acids %
Tyr1	Tyrosine mmol/L	Gln1	Glutamine mmol/L

Tabla 3: metabolitos relacionados al componente 2 asociados a progresión.

COMPONENTE 3			
TÉRMI NO	INTERPRETACIÓN	TÉRMI NO	INTERPRETACIÓN
Glo1	Glycerol mmol/L	CLAF A1	Ratio of conjugated linoleic acid to total fatty acids %
Gln1	Glutamine mmol/L	PUFAF A1	Ratio of polyunsaturated fatty acids to total fatty acids %
SFA1	Saturated fatty acids mmol/L	MUFA FA1	Ratio of monounsaturated fatty acids to total fatty acids %
LA1	Linoleic acid mmol/L	Pyr1	Pyruvate mmol/L
MUFA 1	Monounsaturated fatty acids; 16:1, 18:1 mmol/L	Ile1	Isoleucine mmol/L
Cit1	Citrate mmol/L	FAw3 1	Omega-3 fatty acids mmol/L
Val1	Valine mmol/L	Leu1	Leucine mmol/L
DHAF A1	Ratio of 22:6 docosahexaenoic acid to total fatty acids %	CLA1	Conjugated linoleic acid mmol/L
Ace1	Creatinine mmol/L	bOHB ut1	3-hydroxybutyrate mmol/L
FAw3 FA1	Ratio of omega-3 fatty acids to total fatty acids %	SFAFA 1	Ratio of saturated fatty acids to total fatty acids %
His1	Histidine mmol/L	Lac1	Lactate mmol/L
Crea1	Creatinine mmol/L	FAw6 FA1	Ratio of omega-6 fatty acids to total fatty acids %
DHA1	Docosahexaenoic acid mmol/L	Alb1	Albumin signal area
Phe1	Phenylalanine mmol/L	Gp1	Glycoprotein acetyls, mainly a1-acid glycoprotein mmol/L
Tyr1	Tyrosine mmol/L	FAw6 1	Omega-6 fatty acids mmol/L
Ala1	Alanine mmol/L	LAFA1	Ratio of 18:2 linoleic acid to total fatty acids %
Gly1	Glycine mmol/L	PUFA 1	Polyunsaturated fatty acids mmol/L
Glc1	Glucose mmol/L	AcAce 1	Acetoacetate mmol/L

Tabla 4: metabolitos relacionados al componente 3 asociados a progresión.

Table 2: Result from Pathway Analysis

	Total	Expected	Hits	Raw p	-log10(p)	Holm adjust	FDR	Impact
Glycolysis / Gluconeogenesis	26	0.12	2	5.40E-03	2.27E+00	4.53E-01	3.76E-01	0.10
Biosynthesis of unsaturated fatty acids	36	0.16	2	1.02E-02	1.99E+00	8.50E-01	3.76E-01	0.00
Aminoacyl-tRNA biosynthesis	48	0.22	2	1.79E-02	1.75E+00	1.00E+00	3.76E-01	0.00
Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis	4	0.02	1	1.80E-02	1.75E+00	1.00E+00	3.76E-01	0.50
Linoleic acid metabolism	5	0.02	1	2.24E-02	1.65E+00	1.00E+00	3.76E-01	1.00
Phenylalanine metabolism	10	0.05	1	4.44E-02	1.35E+00	1.00E+00	6.21E-01	0.36
Histidine metabolism	16	0.07	1	7.02E-02	1.15E+00	1.00E+00	8.01E-01	0.22
Citrate cycle (TCA cycle)	20	0.09	1	8.71E-02	1.06E+00	1.00E+00	8.01E-01	0.05
beta-Alanine metabolism	21	0.09	1	9.12E-02	1.04E+00	1.00E+00	8.01E-01	0.00
Pyruvate metabolism	22	0.10	1	9.54E-02	1.02E+00	1.00E+00	8.01E-01	0.21
Alanine, aspartate and glutamate metabolism	28	0.13	1	1.20E-01	9.21E-01	1.00E+00	8.41E-01	0.00
Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	32	0.14	1	1.36E-01	8.66E-01	1.00E+00	8.41E-01	0.00
Glycine, serine and threonine metabolism	33	0.15	1	1.40E-01	8.54E-01	1.00E+00	8.41E-01	0.00
Cysteine and methionine metabolism	33	0.15	1	1.40E-01	8.54E-01	1.00E+00	8.41E-01	0.00
Arginine and proline metabolism	38	0.17	1	1.60E-01	7.96E-01	1.00E+00	8.95E-01	0.00
Tyrosine metabolism	42	0.19	1	1.75E-01	7.56E-01	1.00E+00	9.20E-01	0.00

Figura 8: vías metabólicas que se relacionaron con el componente 2. Los marcados en rojo fueron estadísticamente significativos.

Table 2: Result from Pathway Analysis

	Total	Expected	Hits	Raw p	-log10(p)	Holm adjust	FDR	Impact
Glyoxylate and dicarboxylate metabolism	32	0.14	3	2.65E-04	3.58E+00	2.22E-02	2.22E-02	0.03
Aminoacyl-tRNA biosynthesis	48	0.22	3	8.95E-04	3.05E+00	7.43E-02	3.76E-02	0.00
Alanine, aspartate and glutamate metabolism	28	0.13	2	6.25E-03	2.20E+00	5.13E-01	1.75E-01	0.11
Linoleic acid metabolism	5	0.02	1	2.24E-02	1.65E+00	1.00E+00	3.76E-01	1.00
D-Glutamine and D-glutamate metabolism	6	0.03	1	2.68E-02	1.57E+00	1.00E+00	3.76E-01	0.00
Nitrogen metabolism	6	0.03	1	2.68E-02	1.57E+00	1.00E+00	3.76E-01	0.00
Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	0.04	1	3.56E-02	1.45E+00	1.00E+00	4.28E-01	0.00
Arginine biosynthesis	14	0.06	1	6.17E-02	1.21E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.00
Histidine metabolism	16	0.07	1	7.02E-02	1.15E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.22
Glycerolipid metabolism	16	0.07	1	7.02E-02	1.15E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.24
Pantothenate and CoA biosynthesis	19	0.09	1	8.29E-02	1.08E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.00
Citrate cycle (TCA cycle)	20	0.09	1	8.71E-02	1.06E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.09
beta-Alanine metabolism	21	0.09	1	9.12E-02	1.04E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.00
Pyruvate metabolism	22	0.10	1	9.54E-02	1.02E+00	1.00E+00	5.72E-01	0.06
Glycolysis / Gluconeogenesis	26	0.12	1	1.12E-01	9.51E-01	1.00E+00	6.09E-01	0.03
Galactose metabolism	27	0.12	1	1.16E-01	9.36E-01	1.00E+00	6.09E-01	0.00
Biosynthesis of unsaturated fatty acids	36	0.16	1	1.52E-01	8.18E-01	1.00E+00	7.41E-01	0.00
Pyrimidine metabolism	39	0.18	1	1.64E-01	7.86E-01	1.00E+00	7.41E-01	0.00
Valine, leucine and isoleucine degradation	40	0.18	1	1.68E-01	7.76E-01	1.00E+00	7.41E-01	0.00
Purine metabolism	65	0.29	1	2.60E-01	5.86E-01	1.00E+00	1.00E+00	0.00

Figura 9: vías metabólicas que se relacionaron con el componente 3. Los marcados en rojo fueron estadísticamente significativos.

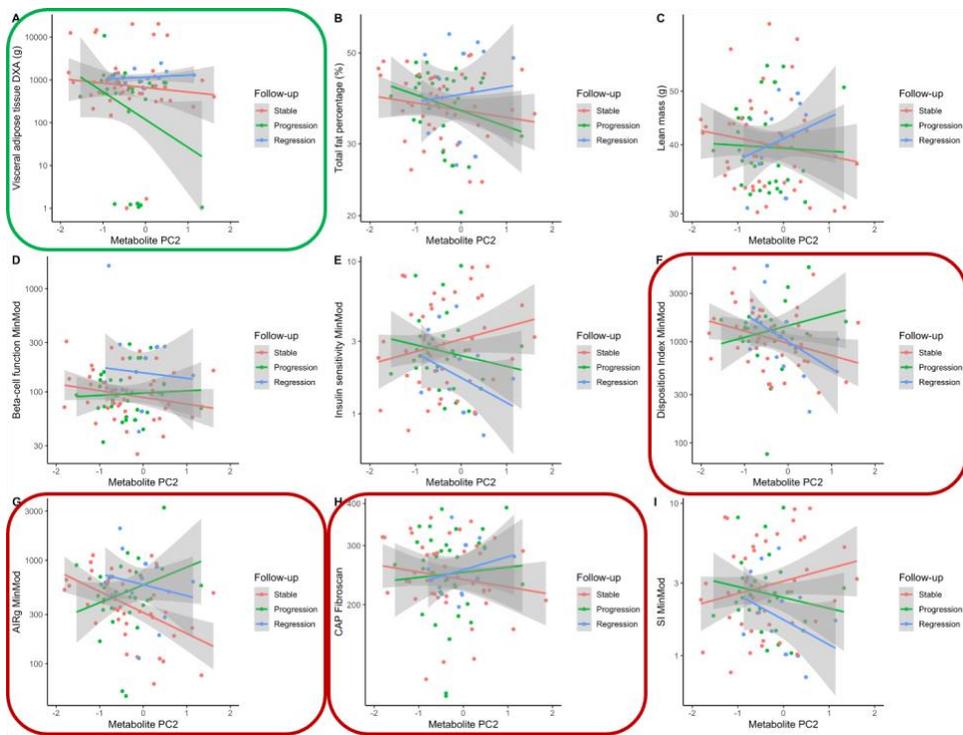


Figura 10: Interacción del componente 2 con factores relacionados con la resistencia a la insulina y la mayor cantidad de grasa intrahepática.

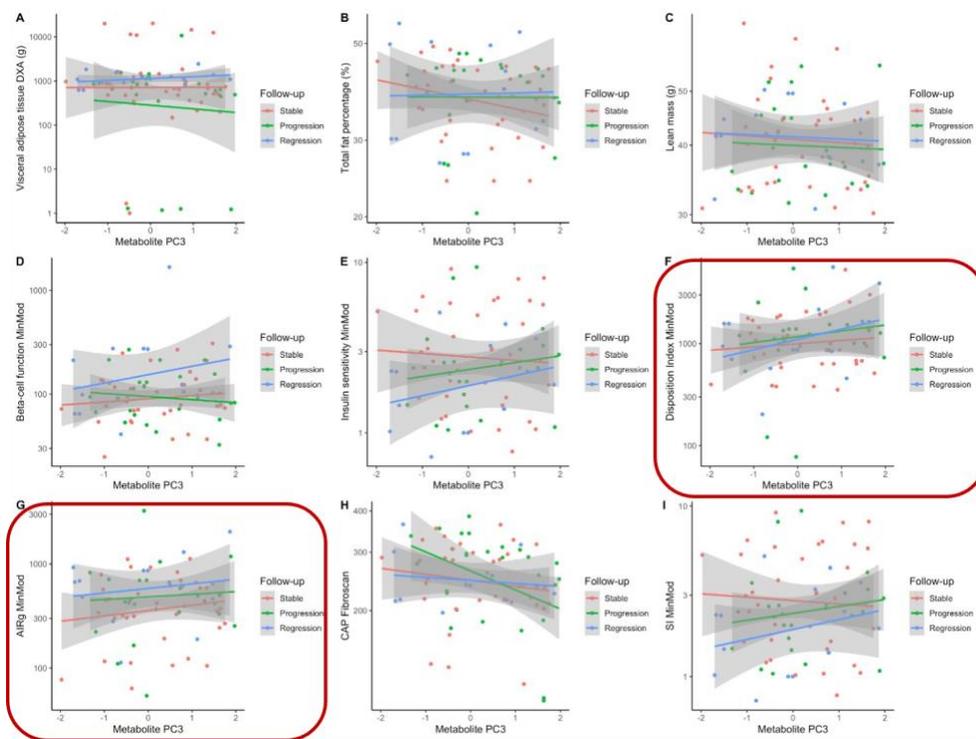


Figura 11: Interacción del componente 3 con factores relacionados con la resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle T, Dhurandhar E, Allison D. Regarding Obesity as a Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016;45(3):511-520.
2. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50.
3. Bray G, Frühbeck G, Ryan D, Wilding J. Management of obesity. *The Lancet*. 2016;387(10031):1947-1956.
4. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):405-420.
5. Johnson F, Cooke L, Croker H, Wardle J. Changing perceptions of weight in Great Britain: comparison of two population surveys. *BMJ*. 2008 Jul 10: 337:a494.
6. Global Obesity observatory. <https://www.worldobesity.org/> Revisado en Febrero, 2022.
7. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1723-7.
8. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806-14.
9. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2284-91.
10. Barquera S et al. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19 [Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. Ensanut 2018-19.]*. *Salud Publica Mex*. 2020 Nov-Dec;62(6):682-692. Spanish. doi: 10.21149/11630.

11. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med. 2005 Mar 27;352(11):1138-45.
12. McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. JAMA. 2006 Jul 5;296(1):79-86.
13. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016 May 4;353:i2156.
14. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
15. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
16. Fontaine KR, McCubrey R, Mehta T, et al. Body mass index and mortality rate among Hispanic adults: a pooled analysis of multiple epidemiologic data sets. Int J Obes (Lond). 2012 Aug;36(8):1121-6.
17. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. N Engl J Med. 2011 Feb 24;364(8):719-29.

18. Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. BMJ. 2013 Oct 1;347:f5446.
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
20. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):898-918. Epub 2005 Dec 27.
21. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2004 Nov 2;110(18):2952-67.
22. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. Oncologist. 2010;15(6):556-65.
23. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, 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
24. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese,” normal-weight individual. Am J Clin Nutr. 1981 Aug;34(8):1617-21.

25. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy?. Metabolism. 2001 Dec;50(12):1499-504.
26. Velho S, Paccaud F, Waeber G, et al. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. Eur J Clin Nutr. 2010 Oct;64(10):1043-51.
27. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol. 2010 Feb;21(1):38-43.
28. Karelis AD. To be obese: does it matter if you are metabolically healthy? Nat Rev Endocrinol. 2011 Oct 18;7(12):699-700.
29. Wang B, Zhuang R, Luo X, 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.
30. Seo MH, Rhee EJ. Metabolic and Cardiovascular Implications of a Metabolically Healthy Obesity Phenotype. Endocrinol Metab (Seoul). 2014 Dec 29;29(4):427-34.
31. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016 Jun;23(9):956-66.
32. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Ann Intern Med. 2013 Dec 3;159(11):758-69.
33. Park S, Sadanala KC, Kim EK. A Metabolomic Approach to Understanding the Metabolic Link between Obesity and Diabetes. Mol cells. 2015 Jul;38(7):587-96.
34. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 462, 307–314. Nature. 2009 Nov 19;462(7271):307-14.

35. Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009 Apr;9(4):311-26.
36. Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metab.* 2017 Jan 10;25(1):43-56.
37. Laferrère B, Reilly D, Arias S, Swerdlow N, et al. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci Transl Med.* 2011 Apr 27;3(80):80re2.
38. Wiklund PK, Pekkala S, Autio R, et al. Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2014 Mar 20;6(1):40
39. Böhm A, Halama A, Meile T, et al. Metabolic signatures of cultured human adipocytes from metabolically healthy versus unhealthy obese individuals. *PLoS One.* 2014 Apr 2;9(4):e93148.
40. Chen HH, Tseng YJ, Wang SY, et al. The metabolome profiling and pathway analysis in metabolic healthy and abnormal obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015 Aug;39(8):1241-8.
41. Gao X, Zhang W, Wang Y, et al. Serum metabolic biomarkers distinguish metabolically healthy peripherally obese from unhealthy centrally obese individuals. *Nutr Metab (Lond).* 2016 May 12;13:33.
42. Telle-Hansen VH, Christensen JJ, Formo GA, Holven KB, Ulven SM. A comprehensive metabolic profiling of the metabolically healthy obesity phenotype. *Lipids Health Dis.* 2020 May 9;19(1):90. doi: 10.1186/s12944-020-01273-z.

43. Elías-López D, Vargas-Vázquez A, Mehta R, Cruz Bautista I, Del Razo Olvera F, Gómez-Velasco D, Almeda Valdes P, Aguilar-Salinas CA; Metabolic Syndrome Study Group. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 28;21(1):85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1. PMID: 33910543; PMCID: PMC8080399.
44. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu F, Schulze M. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' health study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diab Endocrinol.* 2018;6(9):714–24. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2).