

Genética de los fenotipos metabólicos de la obesidad

Marisol Olivares-Arévalo,^{1,2} Hugo Villamil-Ramírez,¹ Blanca López-Contreras,¹ Paola León-Mimila,¹ Teresa Villarreal-Molina^{3*} y Samuel Canizales-Quinteros^{1*}

¹Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Medicina Genómica; ²Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México

Resumen

Aunque la obesidad es un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiométrabólicas, no todos los individuos con obesidad presentan complicaciones metabólicas; a este fenotipo se le ha llamado obesidad metabólicamente saludable (Ob-MS). Distintos estudios sugieren que la distribución de la grasa corporal y su acumulación en depósitos ectópicos, más que la grasa corporal total, son factores importantes para definir la salud metabólica de los individuos con obesidad. La identificación de genes que participan en la acumulación de grasa, particularmente en la expansión del tejido adiposo subcutáneo, ha contribuido a un mejor entendimiento de los mecanismos fisiológicos relacionados con la salud metabólica. Algunas poblaciones latinoamericanas presentan mayor susceptibilidad para el desarrollo de complicaciones metabólicas. En esta revisión, se discuten las diferencias en la prevalencia de la Ob-MS entre poblaciones, incluyendo las latinoamericanas, así como algunos de los principales hallazgos genéticos respecto a los fenotipos metabólicos saludable y no saludable de la obesidad.

PALABRAS CLAVE: Complicaciones metabólicas. Genética. Obesidad.

Genetics of metabolic obesity phenotypes

Abstract

Although obesity is an important risk factor for cardiomeric metabolic diseases, not every individual with obesity shows metabolic complications, this phenotype is called metabolically healthy obesity (MHO). Several studies suggest that the distribution of body fat and its accumulation in ectopic depots, rather than overall adiposity, are important factors in defining the metabolic health of individuals with obesity. The identification of genes involved in fat accumulation, particularly in the expansion of subcutaneous adipose tissue, has contributed to better understanding the physiological mechanisms related to metabolic health. Notably, some Latin American populations have an increased susceptibility to the development of metabolic complications. In this review, we discuss the differences in the prevalence of MHO among populations, including Latin Americans, as well as some of the main genetic findings related to healthy and unhealthy metabolic phenotypes of obesity.

KEYWORDS: Metabolic complications. Genetics. Obesity.

*Correspondencia:

Samuel Canizales-Quinteros

E-mail: cani@unam.mx

Teresa-Villarreal-Molina

E-mail: mvillareal@inmegen.gob.mx

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-11-2024

Fecha de aceptación: 21-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000399

Gac Med Mex. 2025;161:35-42

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para distintas alteraciones metabólicas, entre ellas las dislipidemias, la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica, la diabetes tipo 2 (DT2), la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer, patologías que representan las principales causas de mortalidad en el mundo, incluido México.¹⁻³ Sin embargo, no todas las personas con obesidad presentan complicaciones metabólicas, fenotipo al cual se le ha denominado obesidad metabólicamente saludable (Ob-MS).⁴ Numerosos estudios muestran que los individuos con Ob-MS tienen un riesgo menor de presentar enfermedades cardiometabólicas, comparados con sujetos con obesidad metabólicamente no saludable (Ob-MNS). No obstante, diversas cohortes con distintos períodos de seguimiento han sugerido que la Ob-MS representa un fenotipo de transición, más que un estado permanente de menor riesgo para desarrollar complicaciones cardiometabólicas.^{5,6} Sin embargo, el concepto de Ob-MS ha sido útil para la generación de conocimiento sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados con el desarrollo de complicaciones metabólicas, así como para la identificación de vías metabólicas potencialmente modificables con fines terapéuticos.⁷

Factores relacionados con el estilo de vida, como una dieta no saludable y la falta de actividad física, contribuyen a una mayor prevalencia de complicaciones metabólicas en sujetos con obesidad.^{2,8,9} Además, distintos estudios sugieren que poblaciones con componente nativo americano presentan una mayor susceptibilidad para el desarrollo de dislipidemias, hígado graso y DT2.¹⁰⁻¹² Por ello, en esta revisión se discuten las diferencias en la prevalencia de Ob-MS en distintas poblaciones, y se incluyen investigaciones sobre población mexicana y de Latinoamérica. Asimismo, se presentan hallazgos genéticos asociados a los rasgos metabólicos que definen la Ob-MS, particularmente los relacionados con la distribución de la grasa corporal y la funcionalidad del tejido adiposo, condiciones sugeridas como mecanismos biológicos relevantes en el aumento o disminución del riesgo de enfermedades metabólicas en individuos con obesidad.

Prevalencia de la obesidad metabólicamente saludable

El concepto de un fenotipo de Ob-MS fue presentado por primera vez por Ethan Sims en 2001, debido

a distintas evidencias que permitieron identificar un subconjunto de individuos con obesidad, pero con parámetros metabólicos en rangos normales.⁴ Aunque a la fecha no existe una definición única para la Ob-MS, en la mayoría de los estudios la obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. En contraste, los criterios para definir la salud metabólica suelen variar en los distintos reportes, pero el mayormente considerado es la ausencia de algunos o todos los rasgos del síndrome metabólico propuestos en la tercera versión del NCEP-ATP III.⁶ Estos rasgos incluyen niveles elevados de glucosa, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y presión arterial elevada.¹³ Además, la ausencia de resistencia a la insulina, obesidad visceral y/o esteatosis hepática se ha sugerido como una mejor definición de salud metabólica y, en consecuencia, del riesgo cardiovascular; por ello, estos criterios también han sido propuestos para definir el fenotipo de Ob-MS.^{5,13}

Dada la variabilidad de los criterios incluidos en las definiciones de la Ob-MS, no sorprende que se reporten diferencias importantes en la prevalencia de esta en distintas poblaciones. Aunado a ello, se ha sugerido que la prevalencia de Ob-MS depende también de las características de la población, siendo la Ob-MS más prevalente en mujeres que en hombres, en adultos jóvenes y en personas con obesidad menos severa (IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$). De manera importante, el origen étnico también se ha relacionado con este fenotipo y se ha observado una menor prevalencia de este en personas de ascendencia europea (26 %) que en individuos del Sudeste Asiático (37 %), Sudamérica (71 %) y África (86 %).¹⁴ Particularmente en México, un estudio en 5541 adultos reportó que 32.9 % de los participantes presentaba sobrepeso u obesidad metabólicamente saludable.¹⁵ Sin embargo, considerando solo a los individuos con sobrepeso u obesidad, la prevalencia de Ob-MS se incrementó a 49.3 % en mexicanos, similar a 42.5 % de Ob-MS en 285 individuos argentinos con obesidad,¹⁶ pero menor a 71 % observado en 258 individuos brasileños con obesidad,¹⁷ y considerablemente mayor a 4.1 % en 28 057 adultos colombianos con sobrepeso u obesidad.¹⁸ Si bien en estos análisis se utilizaron los criterios del ATP III para definir la Ob-MS, el número de rasgos metabólicos para establecer este fenotipo fue distinto, lo que podría explicar, al menos en parte, las diferencias en las prevalencias en estas poblaciones latinoamericanas.

Transición a la obesidad metabólicamente no saludable

Diversos estudios prospectivos han reportado que hasta la mitad de los individuos con Ob-MS transitán al fenotipo no saludable, dependiendo del tiempo de seguimiento.^{19,20} En poblaciones de Latinoamérica, solo Elías-López *et al.* evaluaron esta transición: encontraron que 40.6 % de los individuos mexicanos con Ob-MS transitaron a un fenotipo metabólicamente no saludable (Ob-MNS) en tres años de seguimiento.¹⁵ De manera importante, en el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA) casi la mitad de los individuos con Ob-MS tuvo una conversión a Ob-MNS después de 10 años de seguimiento; la población de origen latino fue la que presentó un riesgo mayor de transición, comparada con individuos afroamericanos y de origen europeo.²¹ Por ello, identificar factores ambientales y genéticos asociados a la Ob-MS, particularmente en poblaciones de Latinoamérica, podría ser útil para el desarrollo de estrategias que permitan retrasar o evitar la transición a Ob-MNS.

Efecto de la dieta y actividad física en los fenotipos de obesidad

Algunos factores ambientales modificables relacionados con el estilo de vida, como la dieta y el nivel de actividad física, se han relacionado con el desarrollo de Ob-MNS.^{8,9,22} De manera importante, algunos alimentos considerados parte de la dieta tradicional mexicana, como frijoles, tortilla, amaranto, aguacate, semillas de chía y de calabaza, jitomate, calabacitas, varios tipos de chiles, nopal y quelites, se han asociado a la reducción de alteraciones metabólicas,^{23,24} por lo que podrían considerarse en el diseño de estrategias dietarias para disminuir las complicaciones metabólicas, así como para evitar o retrasar la transición de Ob-MS a Ob-MNS.

Además de una dieta saludable, la actividad y la condición física son factores asociados a una mejor salud metabólica. En un metaanálisis que incluyó a más de 43000 individuos, se observó que aquellos con Ob-MS tuvieron una mejor condición cardiorrespiratoria que los metabólicamente no saludables.²⁵ Sin embargo, un estudio más reciente no identificó diferencias en la condición cardiorrespiratoria al comparar individuos con Ob-MNS y Ob-MS.²⁶ Por otro lado, la escasa o nula realización de actividad física es una de las principales características de los

sujetos con elevado IMC. Por ello, la influencia del ejercicio en los fenotipos de obesidad también ha sido evaluada mediante protocolos de intervención. En este sentido, la actividad física favoreció la transición de 40 % de los sujetos con Ob-MNS al fenotipo metabólicamente saludable.²⁷ Estos estudios son evidencia de que un estilo de vida menos sedentario y una dieta saludable pueden modificar el estado metabólico de una persona con obesidad.

Mecanismos fisiopatológicos relacionados con Ob-MS

Los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a los fenotipos de Ob-MS u Ob-MNS no han sido completamente dilucidados. Sin embargo, en los últimos años se han propuesto algunos procesos biológicos que ayudan a su mejor entendimiento.^{6,7} Los individuos con Ob-MNS comúnmente presentan una mayor adiposidad abdominal, identificada por un índice cintura-cadera (ICC) incrementado y un contenido alto de grasa hepática. En contraste, en quienes presentan Ob-MS se observa una mayor acumulación de adiposidad en la región glúteo-femoral y una mejor sensibilidad a la insulina.^{26,28}

Distintos estudios sugieren que la distribución del tejido adiposo participa en el desarrollo de complicaciones metabólicas, aunque con diferencias claras propias del dimorfismo sexual de este fenotipo.⁶ Si bien la grasa corporal total está conformada principalmente de tejido adiposo subcutáneo (80 %), es el incremento del tejido adiposo visceral el que se ha asociado fuertemente a resistencia a la insulina y a un mayor riesgo cardiometabólico.²⁹ Además, estudios en sujetos con lipodistrofia parcial sugieren que la incapacidad para expandir la acumulación de los depósitos de grasa periférica puede incrementar el riesgo cardiometabólico.^{29,30}

La expansión del tejido adiposo puede ocurrir mediante dos procesos:

- La hiperplasia, caracterizada por el aumento en el reclutamiento de preadipocitos, que resulta en un tejido adiposo constituido por numerosos adipocitos pequeños y metabólicamente funcionales asociados a una mejor sensibilidad a la insulina y, en consecuencia, al fenotipo de Ob-MS. Además, esta expansión del tejido adiposo subcutáneo podría modificar la acumulación de grasa en otros órganos periféricos como hígado, músculo

y páncreas, lo que afecta de manera importante en las complicaciones metabólicas.^{7,31}

- La hipertrofia, en la que los adipocitos preexistentes se expanden para almacenar más energía, favoreciendo la acumulación de lípidos, una densidad vascular reducida y un flujo sanguíneo insuficiente, lo cual comúnmente genera procesos de hipoxia, apoptosis y mayores niveles circulantes de ácidos grasos libres. Lo anterior incrementa la resistencia a la insulina, un proceso clave en el desarrollo de la Ob-MNS.^{30,32}

Asimismo, se ha observado que la secreción de algunas adipocinas, particularmente adiponectina, puede estar relacionada con la Ob-MS,³³ por lo que su disminución puede ser un predictor importante de la transición a Ob-MNS.²⁶ Además, durante la expansión del tejido adiposo se pueden infiltrar células de respuesta inmunológica que producen citocinas como TNF- α e IL-6, promoviendo un estado inflamatorio crónico de bajo grado.³²

Genética de los fenotipos metabólicos de la obesidad

Aunque el uso de distintas definiciones de la Ob-MS dificulta la comparación entre los estudios que analizan la contribución genética a este fenotipo, los escrutinios de asociación a nivel de genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*) que evalúan indicadores antropométricos relacionados con la adiposidad, como el IMC, el ICC y el porcentaje de grasa corporal, así como distintos marcadores para la salud metabólica, han generado conocimientos novedosos sobre las bases genéticas relacionadas con los fenotipos metabólicos de la obesidad. De manera notable, se han reportado variantes genéticas asociadas a mayor adiposidad y mayor riesgo cardiométrabólico, pero paradójicamente también se han identificado variantes asociadas a mayor adiposidad y menor riesgo de complicaciones cardiométrabólicas (asociación discordante).³⁴

A continuación, se discuten hallazgos genéticos relevantes relativos a la adiposidad y los fenotipos metabólicos de la obesidad, con prioridad de los genes asociados de manera discordante a la adiposidad y a las complicaciones cardiométrabólicas, los cuales pueden representar objetivos terapéuticos importantes para la medicina de precisión de las enfermedades cardiométrabólicas.

Genes asociados a indicadores de adiposidad y a marcadores de salud metabólica

Uno de los primeros GWAS que evaluó la contribución de la genética a la acumulación de adiposidad (determinada mediante el porcentaje de grasa corporal) y a la salud metabólica se realizó en 76 202 individuos, principalmente de origen europeo.³⁵ Este estudio identificó asociación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en *FTO*, un gen previamente asociado al IMC en distintas poblaciones, incluidos individuos mexicanos;³⁶ así como para dos genes nuevos, *SPRY2* e *IRS1*. Los mismos alelos de *FTO* asociados a mayor adiposidad también se asociaron a mayor riesgo cardiométrabólico, consistente con la bien conocida relación entre ambos fenotipos. En contraste, una variante en el gen *IRS1* asociada a una mayor adiposidad, particularmente a tejido adiposo subcutáneo, se asoció de manera discordante a niveles séricos más bajos de triglicéridos y más altos de c-HDL y adiponectina, compatible con el fenotipo de obesidad metabólicamente saludable.³⁵

Posteriormente, un metaanálisis que incluyó a 100716 participantes de 56 GWAS confirmó las asociaciones de los genes *FTO*, *SPRY2* e *IRS1* con indicadores de adiposidad.³⁷ Además, se identificaron nueve *loci* adicionales asociados al porcentaje de grasa corporal e IMC. Llama la atención que cinco de los *loci* que incluyen los genes *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *SH2B1* y *SEC16B* presentaron un efecto mayor sobre la variación del IMC que sobre el porcentaje de grasa corporal, lo cual sugiere que estos genes afectan tanto la masa grasa como la muscular, posiblemente mediante mecanismos que involucran al sistema nervioso central.

En contraste, los siete *loci* restantes (*IRS1*, *SPRY2*, *TOMM40/APOE*, *CRCT1*, *PLA2G6*, *IGB2BP1* y *GRB14/COBLL1*) presentaron un efecto mayor sobre el porcentaje de grasa corporal que sobre el IMC, lo que orienta a que estos genes afectan principalmente la adiposidad. De manera interesante, los alelos asociados a mayor adiposidad determinada por el porcentaje de grasa corporal tuvieron un efecto discordante en las complicaciones cardiométrabólicas. Por ejemplo, una variante en el *locus GRB14/COBLL1* presentó un comportamiento similar al observado en el gen *IRS1*, asociándose a mayor adiposidad y a un perfil cardiométrabólico saludable, así como a menor riesgo de DT2 y enfermedad cardiovascular. Estas asociaciones protectoras podrían estar implicadas en una

distribución favorable de la grasa corporal, ya que el mismo alelo del gen *GRB14* que incrementa el porcentaje de grasa corporal también se asoció a menor ICC, aún después de ajustar por el IMC.³⁷

Con la finalidad de identificar genes adicionales asociados de manera discordante a la adiposidad y el riesgo cardiometabólico, Ji *et al.*³⁸ realizaron un GWAS en 442278 individuos pertenecientes al Biobanco del Reino Unido (*UK Biobank*): reportaron 14 *loci* asociados a mayor porcentaje de grasa corporal y un perfil cardiometabólico favorable, este último definido por la asociación a niveles mayores de porcentaje de grasa corporal, c-HDL y adiponectina, así como a niveles circulantes menores de triglicéridos, alanina aminotransferasa e insulina. De manera consistente con los reportes previos, se confirmó la asociación de los *loci* que contienen los genes *IRS1* y *GRB14*.³⁸

Aunque la identificación de variantes genéticas en distintos *loci* asociados al fenotipo de Ob-MS no permite establecer cuál es el gen causal, algunos de los genes cercanos podrían ser fuertes candidatos funcionales. Para obtener información de los posibles mecanismos biológicos mediante los cuales algunos genes asociados a mayor adiposidad participan de manera discordante con la salud metabólica, Huang *et al.*³⁹ realizaron diversos análisis funcionales *in silico* e *in vitro* para 62 *loci* asociados a Ob-MS (incluidos 12 de los 14 mencionados).³⁸ Encontraron que todos estos *loci* están enriquecidos con genes expresados en el tejido adiposo y con variantes con capacidad de regular su expresión, lo que afecta la diferenciación de los adipocitos. Los genes priorizados en cada *locus* mediante análisis funcionales apoyan una participación clave de la distribución de la grasa (*IRS1*, *PPARG* y *FAM13A*) y la funcionalidad de los adipocitos (*FAM13A*, *DNAH10*, *VEGFB*, *ALDH2*, *CCDC92*, *ESR1*, *MTOR* y *PIK3R1*), como mecanismos importantes para explicar la discordancia entre la adiposidad y sus comorbilidades cardiometabólicas. Además, los autores sugieren otros mecanismos biológicos implicados en este fenotipo discordante, incluidos la señalización de la insulina, el gasto energético, la oxidación de ácidos grasos, el pardeamiento del tejido adiposo y la inflamación.³⁹

Estudios genéticos en poblaciones latinoamericanas

Aun cuando existen diferencias étnicas sustanciales en el riesgo de desarrollar complicaciones

cardiometabólicas en sujetos con obesidad y que algunas poblaciones de Latinoamérica presentan una alta susceptibilidad para el desarrollo de dislipidemias, hígado graso y DT2,¹⁰⁻¹² la mayoría de los GWAS se han realizado en poblaciones de origen europeo.^{35,37-40} Además, los pocos estudios en población latinoamericana evalúan principalmente variantes de genes candidatos previamente identificadas en otras poblaciones. Así, un estudio en población latina de Estados Unidos, que incluyó a mexicoamericanos, confirmó la asociación de variantes del gen *IRS1* con una mayor adiposidad y con un perfil metabólico favorable. Además, el efecto del gen *IRS1* sobre la adiposidad fue significativamente mayor en las mujeres latinas que en las de origen europeo.⁴¹ De igual manera, un mismo alelo del gen *TCF7L2* presentó asociación discordante con la adiposidad y el riesgo de DT2 en latinos.⁴² Aunado a ello, el estudio de 12 genes candidatos en población infantil mexicana identificó asociación del gen *GRB14* con un menor ICC y con menores niveles circulantes de glucosa.⁴³

De manera notable, un estudio reciente en el cual se analizaron 618375 exomas, incluidos 160 058 del Estudio Prospectivo de la Ciudad de México (MCPS, Mexico City Prospective Study), identificó variantes poco frecuentes y probablemente funcionales en 16 genes asociados a la distribución de la grasa corporal definida mediante el ICC, los cuales tienen una expresión elevada en tejido adiposo. Además, dos de los genes identificados (*PPARG* y *PLIN1*) presentaron mutaciones que pueden ser causa de formas mendelianas de lipodistrofia parcial familiar. De particular interés para este estudio fueron las variantes heterocigotas de pérdida de función del gen *INHBE*, las cuales se asociaron a una distribución favorable de la grasa corporal y un riesgo menor de presentar hígado graso, dislipidemias y DT2.⁴⁴ El gen *INHBE* codifica la inhibina β E, hepatocina que participa en la homeostasis energética, cuya sobreexpresión hepática mejora la sensibilidad a la insulina en modelos murinos.⁴⁵ Aunado a ello, variantes comunes en el gen de otra hepatocina (*INHBC*) también se han asociado a la adiposidad y complicaciones metabólicas,³⁹ lo cual sugiere una participación importante del eje tejido hepático-adiposo en la salud metabólica en presencia de obesidad.

Una primera etapa para identificar variantes con asociación discordante entre la adiposidad y distintos marcadores de la salud metabólica la constituyen los GWAS con indicadores de adiposidad. En este sentido, el MCPS^{44,46} y un metaanálisis de distintos GWAS

Tabla 1. Genes asociados a ICC o IMC en individuos latinoamericanos que además presentan una relación discordante entre indicadores de adiposidad y marcadores de salud metabólica identificados en población europea

Gen	SNP	Indicador de adiposidad	Marcadores y/o enfermedades cardiometabólicas	Referencia
Genes asociados a ICC				
<i>LYPLAL1</i>	rs11118306 rs2820446 rs1538748	PGC PGC IMC	ICC, insulina ICC, c-HDL, triglicéridos, insulina, DT2 DT2	38 39 40
<i>GRB14-COBL1</i>	rs6738627 rs13389219 rs1128249 rs12692738	PGC PGC PGC, IMC IMC	c-HDL, triglicéridos, DT2 ICC, triglicéridos, insulina ICC, c-HDL, c-LDL, triglicéridos, insulina, DT2 DT2	37 38 39 40
<i>ADAMTS9-AS2</i>	rs4616635 rs2371767	IMC IMC	ICC, c-LDL, DT2 DT2	39,40
<i>PPARG</i>	rs1801282 rs2881654 rs7649970	PGC PGC, IMC IMC	Insulina ICC, triglicéridos, insulina, DT2 DT2	38 39 40
<i>ADCY5</i>	rs11708067	PGC, BMI	c-HDL, glucosa, DT2	39
<i>FAM13A</i>	rs2276936 rs3822072	PGC PGC	ICC, insulina ICC, c-HDL, triglicéridos, insulina	38 39
<i>VEGFA</i>	rs998584 rs998584 rs998584	PGC PGC, IMC IMC	ICC ICC, c-HDL, triglicéridos, EAC DT2	38 39 40
<i>SSPN-ITPR2</i>	rs718314	PGC	ICC, c-HDL, triglicéridos, PAS,	39
<i>HOXC4-HOXC6</i>	rs754133	ICC	PAS	39
<i>PEPD</i>	rs7258937 rs731839	PGC PGC	Insulina c-HDL, triglicéridos, insulina, ECV, DT2	38 39
<i>EYA2</i>	rs1211644	PGC	c-HDL, triglicéridos	39
Genes asociados a IMC				
<i>ETV5</i>	rs4234589	IMC	c-HDL, triglicéridos	39
<i>ADCY5</i>	rs11708067	PGC, IMC	c-HDL, glucosa, DT2	39
<i>SLC39A8</i>	rs13107325	IMC	c-HDL, triglicéridos, PAS	39
<i>PCSK1</i>	rs7713317	IMC	Glucosa	39
<i>JAZF1</i>	rs864745 rs849135	IMC IMC	DT2 DT2	39 40
<i>KLF14</i>	rs972283 rs4731702 rs972283	PGC PGC, IMC IMC	c-HDL, insulina c-HDL, triglicéridos, insulina, PAS, DT2 DT2	38 39 40
<i>PPP1R3B-TNKS</i>	rs17149279	PGC, IMC	c-HDL, c-LDL, triglicéridos, PAS	39
<i>TCF7L2</i>	rs7903146 rs7903146	PGC, IMC IMC	Insulina, glucosa, PAS, ECV, DT2 DT2	39 40
<i>NT5C2</i>	rs10883832	IMC	PAS, ECV	39
<i>PDE3A</i>	rs7134375	IMC	c-HDL, triglicéridos	39
<i>ADCY9</i>	rs879620	IMC	Glucosa	39

c-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; DT2: diabetes tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ICC: índice cintura-cadera; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PGC: porcentaje de grasa corporal.

que incluyó a 59 771 individuos latinoamericanos del Consorcio para el Estudio de Antropometría en Latinos/Hispanos,⁴⁷ identificaron más de 50 genes asociados al ICC y más de 100 con el IMC, incluidos genes nuevos como *PAX3* (IMC) y *TAOK3* (ICC), cuya asociación aún requiere ser validada.⁴⁷ Si bien en estos análisis no se evaluó la relación discordante con marcadores de salud metabólica, 22 de los genes asociados a ICC e IMC en poblaciones latinoamericanas han sido previamente relacionados con mayor adiposidad, evaluada mediante porcentaje de grasa corporal e IMC y diversos marcadores de salud cardiometaabólica, incluyendo enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en poblaciones de origen europeo (Tabla 1).³⁷⁻⁴⁰ Entre los genes asociados al ICC se encuentran *PPARG*, *FAM13A* y *GRB14/COBLL1*, para los cuales se ha sugerido una participación importante en la distribución de la grasa corporal y en la funcionalidad de los adipocitos.³⁹ Sin duda, todavía se requieren estudios de cohortes a gran escala en poblaciones latinoamericanas que permitan validar si los genes presentados en la Tabla 1 u otros son relevantes para el fenotipo de Ob-MS en latinoamericanos. Investigaciones en poblaciones subrepresentadas en los esfuerzos internacionales, como las latinoamericanas, permitirán generar conocimientos novedosos sobre las bases genéticas de la distribución de la grasa corporal y su relación con las enfermedades cardiometaabólicas, lo que podría traducirse en nuevos enfoques terapéuticos para reducir las complicaciones metabólicas en estas poblaciones.

Conclusiones

Debido a que un número elevado de individuos con Ob-MS puede desarrollar complicaciones metabólicas con el transcurso del tiempo, es un objetivo vigente identificar los factores ambientales y genéticos asociados a la estabilidad de este fenotipo. Distintos estudios sugieren que la distribución de la grasa corporal y su acumulación en depósitos ectópicos, independientemente del IMC, son factores importantes para definir la salud metabólica de los individuos con obesidad. De manera notable, los hallazgos genéticos apoyan esta hipótesis. La identificación de genes que participan en la distribución de la grasa corporal, en el funcionamiento de los adipocitos y en la disminución de la grasa hepática ha contribuido a un mejor entendimiento de los mecanismos fisiológicos relacionados con la salud metabólica. La aplicación del concepto de Ob-MS, si bien

controversial, y la generación de perfiles genómicos en estudios prospectivos podrían ser de utilidad para identificar subgrupos de individuos con obesidad que presentan mayor riesgo de transitar a las complicaciones metabólicas, así como para plantear estrategias que puedan ser útiles en orientar las intervenciones en el estilo de vida para los distintos fenotipos metabólicos de la obesidad.

Financiamiento

El trabajo contó con apoyo del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (FOSSIS CONAHCYT, Proyecto 289699). La primera autora recibió una beca del CONAHCYT para la realización del Doctorado en Ciencias Bioquímicas en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucró datos personales de pacientes ni requirió aprobación ética. No se aplicaron las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Zhou XD, Chen QF, Yang W, Zuluaga M, Targher G, Byrne CD, et al. Burden of disease attributable to high body mass index: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102848. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102848.
2. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):746-747. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30269-2.
3. Ferreira SRG, Macotela Y, Velloso LA, Mori MA. Determinants of obesity in Latin America. *Nat Metab*. 2024;6(3):409-432. DOI: 10.1038/s42255-024-00977-1.
4. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50(12):1499-1504. DOI: 10.1053/meta.2001.27213.
5. Eckel N, Meidner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):956-966. DOI: 10.1177/2047487315623884.
6. Schulze MB, Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(11):633-646. DOI: 10.1038/s41574-024-01008-5.

7. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/endrev/bnaa004
8. Gallardo-Alfaro L, Bibiloni MDM, Mascaró CM, Montemayor S, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, et al. Leisure-time physical activity, sedentary behaviour and diet quality are associated with metabolic syndrome severity: The PREDIMED-Plus Study. *Nutrients.* 2020;12(4):1013. DOI: 10.3390/nu12041013.
9. Kim MS, Shim I, Fahed AC, Do R, Park WY, Natarajan P, et al. Association of genetic risk, lifestyle, and their interaction with obesity and obesity-related morbidities. *Cell Metab.* 2024;36(7):1494-1503. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.06.004.
10. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):339. DOI: 10.1186/s12889-020-8378-5.
11. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
12. Spanakis EK, Golden SH. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):814-23. doi:10.1007/s11892-013-0421-9.
13. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978-3989. DOI: 10.1172/JCI129186.
14. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8838. DOI: 10.1097/MD.00000000000008838.
15. Elias-López D, Vargas-Vázquez A, Mehta R, Cruz Bautista I, Del Razo Olvera F, Gómez-Velasco D, et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):85. DOI: 10.1186/s12902-021-00754-1.
16. Iglesias Molí AE, Penas Steinhardt A, López AP, González CD, Vilariño J, Frechtel GD, et al. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190528. DOI: 10.1371/journal.pone.0190528.
17. Pimentel A de C, Scorsatto M, de Oliveira GM, Rosa G, Luiz RR. Characterization of metabolically healthy obese Brazilians and cardiovascular risk prediction. *Nutrition.* 2015;31(6):827-833. DOI: 10.1016/j.nut.2014.12.024.
18. López-Herrera JA, Castillo AN, Ordoñez-Betancourth JE, Martínez Quiroz WJ, Higuita-Gutiérrez LF, Suárez-Ortegon MF. Metabolically unhealthy normal weight: prevalence and associated factors in an adult population from Northwest Colombia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1337-1357. DOI: 10.2147/DMSO.S449213.
19. Abiri B, Koohi F, Ebadinejad A, Valizadeh M, Hosseiniapanah F. Transition from metabolically healthy to unhealthy overweight/obesity and risk of cardiovascular disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(9):2041-2051. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.06.010.
20. Lei P, Ojalehto E, Zhan Y, Finkel D, Dahl Aslan AK, Karlsson IK. Conversions between metabolically unhealthy and healthy obesity from mid-life to late-life. *Int J Obes (Lond).* 2024;48(3):433-436. DOI: 10.1038/s41366-023-01425-y.
21. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857-1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
22. Su L, Pan Y, Chen H. The harm of metabolically healthy obese and the effect of exercise on their health promotion. *Front Physiol.* 2022;13:924649. DOI: 10.3389/fphys.2022.924649.
23. Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, Sánchez-Tapia M, Medina-Vera I, Díaz D, et al. Improvement of lipoprotein profile and metabolic endotoxemia by a lifestyle intervention that modifies the gut microbiota in subjects with metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e012401. DOI: 10.1161/JAHA.119.012401.
24. Ojeda-Granados C, Panduro A, Rivera-Íñiguez I, Sepúlveda-Villegas M, Roman S. A Regionalized genome-based Mexican diet improves anthropometric and metabolic parameters in subjects at risk for obesity-related chronic diseases. *Nutrients.* 2020;12(3):645. DOI: 10.3390/nu12030645.
25. Ortega FB, Cadenas-Sánchez C, Migueles JH, Labayen I, Ruiz JR, 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.
26. Petersen MC, Smith GI, Palacios HH, Farabi SS, Yoshino M, Yoshino J, et al. Cardiometabolic characteristics of people with metabolically healthy and unhealthy obesity. *Cell Metab.* 2024;36(4):745-761.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.03.002.
27. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:369-380. DOI: 10.2147/DMSO.S67441.
28. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab.* 2017;26(2):292-300. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.
29. Frank AP, de Souza Santos R, Palmer BF, Clegg DJ. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1710-1719. DOI: 10.1194/jlr.R086975.
30. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose tissue and metabolic health. *Diabetes Metab J.* 2023;47(5):595-611. DOI: 10.4093/dmj.2023.0011.
31. White U. Adipose tissue expansion in obesity, health, and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1188844. DOI: 10.3389/fcell.2023.1188844.
32. Hagberg CE, Spalding KL. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(4):270-289. DOI: 10.1038/s41580-024-00712-4.
33. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gómez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10):4075-86. DOI: 10.1210/jc.2007-2724.
34. 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.
35. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C, et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet.* 2011;43(8):753-60. DOI: 10.1038/ng.866.
36. Villalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(10):2296-301. DOI: 10.1038/oby.2008.367.
37. Lu Y, Day FR, Gustafsson S, Buchkovich ML, Na J, Bataille V, et al. New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nat Commun.* 2016;7:10495. DOI: 10.1038/ncomms10495.
38. Ji Y, Yiorkas AM, Frau F, Mook-Kanamori D, Staiger H, Thomas EL, et al. Genome-wide and abdominal MRI data provide evidence that a genetically determined favorable adiposity phenotype is characterized by lower ectopic liver fat and lower risk of type 2 diabetes, heart disease, and hypertension. *Diabetes.* 2019;68(1):207-219. DOI: 10.2337/db18-0708.
39. Huang LO, Rauch A, Mazzaferro E, Preuss M, Carrobbio S, Bayrak CS, et al. Genome-wide discovery of genetic loci that uncouple excess adiposity from its comorbidities. *Nat Metab.* 2021;3(2):228-243. DOI: 10.1038/s42255-021-00346-2.
40. Coral DE, Fernández-Tajes J, Tsereteli N, Pomares-Millán H, Fitipaldi H, et al. A genome-wide comparative analysis of genetic discordance between obesity and type 2 diabetes. *Nat Metab.* 2023;5(2):237-247. DOI: 10.1038/s42255-022-00731-5.
41. Qi Q, Gogarten SM, Emery LS, Louie T, Stilp A, Cai J, et al. Genetic variation near IRS1 is associated with adiposity and a favorable metabolic profile in U.S. Hispanics/Latinos. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(11):2407-2413. DOI: 10.1002/oby.21624.
42. Fernández-Rhodes L, Howard AG, Graff M, Isasi CR, Highland HM, Young KL, et al. Complex patterns of direct and indirect association between the transcription factor-7 like 2 gene, body mass index and type 2 diabetes diagnosis in adulthood in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *BMC Obes.* 2018;5:26. DOI: 10.1186/s40608-018-0200-x.
43. Turcotte M, Abadi A, Peralta-Romero J, Suárez F, Reddon H, Gómez-Zamudio J, et al. Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(1):13-22. DOI: 10.1038/s41366-018-0055-8.
44. Akbari P, Sosina OA, Bovijn J, Landheer K, Nielsen JB, Kim M, et al. Multicohort exome sequencing reveals INHBE mutations associated with favorable fat distribution and protection from diabetes. *Nat Commun.* 2022;13(1):4844. DOI: 10.1038/s41467-022-32398-7.
45. Hashimoto O, Funaba M, Sekiyama K, DOI S, Shindo D, Satoh R, et al. Activin E controls energy homeostasis in both brown and white adipose tissues as a hepatokine. *Cell Rep.* 2018;25(5):1193-1203. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.008.
46. Akbari P, Gilani A, Sosina O, Kosmicki JA, Khrimian L, Fang YY, et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science.* 2021;373(6550):eabf8683. DOI: 10.1126/science.abf8683.
47. Fernández-Rhodes L, Graff M, Buchanan VL, Justice AE, Highland HM, Guo X, Zhu W, et al. Ancestral diversity improves discovery and fine-mapping of genetic loci for anthropometric traits-The Hispanic/Latino Anthropometry Consortium. 2022;4(1):100149. DOI: 10.1016/j.xhgg.2022.100149.