

**Obesidade Metabolicamente
Saudável: um estado temporário de
saúde metabólica?**
*Metabolically Healthy Obesity: A
Temporary State of Metabolic Health?*

Ana Maria Covas Pinto

ORIENTADO POR: Prof.^a Doutora Joana Araújo
COORIENTADO POR: Dra. Sofia Costa Maia

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de disfunções metabólicas e doenças como cânceros, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemias. Contudo, existe um subgrupo de indivíduos obesos que parece estar protegido contra as alterações cardiometabólicas associadas à obesidade, fenótipo denominado por Obesidade Metabolicamente Saudável (ObMS). Apesar de não existir uma definição consensual de ObMS e critérios definidos para a sua classificação, os indivíduos ObMS caracterizam-se por não apresentarem alterações metabólicas ou apresentarem até dois fatores de risco cardiometabólicos. Os indivíduos ObMS apresentam menor risco de mortalidade por todas as causas, doenças cardiovasculares e diabetes Mellitus tipo 2, comparativamente a indivíduos obesos metabolicamente não saudáveis. Alguns fatores que parecem explicar a vantagem metabólica destes indivíduos são a distribuição de gordura corporal mais benéfica, bem como, diferenças na biologia e função do tecido adiposo. No entanto, também se especula em que medida a ObMS é um estado temporário de saúde metabólica, uma vez que muitos indivíduos transitam para o fenótipo metabolicamente não saudável após alguns anos. Adicionalmente, uma das grandes limitações desta temática é a heterogeneidade das definições usadas e o potencial de má-classificação deste grupo. A falta de uma definição clara, baseada no índice de massa corporal (IMC) e permitindo a existência de um ou dois fatores de risco, dificulta a compreensão e estudo deste fenótipo, assim como, a determinação da prevalência real de ObMS, e a identificação das suas características diferenciadoras.

Palavras-chave: Adiposidade; Fatores de risco cardiovascular; Obesidade;
Síndrome Metabólico

Abstract

Obesity is a risk factor for the development of metabolic abnormalities and diseases such as cancers, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemias. However, there is a subgroup of obese individuals that seems to be protected against the cardiometabolic abnormalities associated with obesity, a phenotype usually described as Metabolically Healthy Obesity (MHO). Although there is no consensual definition of MHO and defined criteria for its classification, MHO individuals are characterized by the absence of metabolic abnormalities, or presence of one or two cardiometabolic risk factors. MHO individuals have a lower risk of all-cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes mellitus compared to obese metabolically unhealthy individuals. Some factors that seem to explain the metabolic advantage of these individuals are a more beneficial distribution of body fat, as well as differences in the biology and function of the adipose tissue. However, it is also discussed whether the MHO state is a temporary state of metabolic health, as many individuals transition to the metabolically unhealthy phenotype after a few years. Additionally, one of the major limitations of this topic is the heterogeneity of the definitions used and the potential for misclassification of this group. The absence of a clear definition, based on body mass index (BMI) and allowing the existence of one or two risk factors, makes it difficult to understand and study this phenotype, as well as to determine the real prevalence of MHO, and to identify its differentiating characteristics.

Keywords: Adiposity; Cardiovascular risk factors; Obesity; Metabolic Syndrome

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CD36 - *Cluster of Differentiation 36*

ChREBP - *Carbohydrate-responsive Element-binding Protein*

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

FASN - *Fatty Acid Synthase*

GLUT4 - *Glucose Transporter Type 4*

HDL-C - *Colesterol High-density lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL-C - *Colesterol Low-density lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

MOGAT1 - *Monoacylglycerol O-Acyltransferase 1*

NMS - Normoponderais metabolicamente saudáveis

ObMNS - Obesidade Metabolicamente Não Saudável

ObMS - Obesidade Metabolicamente Saudável

TAAS - Tecido Adiposo Abdominal Subcutâneo

TG - Triglicerídeos

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	iii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iv
Introdução.....	v
Metodologia.....	2
Conceito de Obesidade Metabolicamente Saudável.....	2
Prevalência da Obesidade Metabolicamente Saudável.....	4
Risco de morbidade e mortalidade na ObMS.....	5
Características dos indivíduos ObMS.....	7
Obesidade Metabolicamente Saudável, um estado temporário de saúde metabólica?.....	12
Análise Crítica e Conclusão.....	14
Referências.....	16

Introdução

A obesidade é uma doença crónica e um problema de saúde pública que tem vindo a crescer de forma exponencial ao longo dos últimos anos. Segundo o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF)⁽¹⁾, 22% dos portugueses têm obesidade e 35% pré-obesidade, correspondendo a 6 em cada 10 portugueses com excesso de peso. Quando analisado de acordo com características sociodemográficas, a obesidade é superior nas mulheres, nos idosos e nos indivíduos menos escolarizados⁽¹⁾. Os dados são alarmantes e a prevalência da doença é elevada não só em Portugal, mas em todo o mundo⁽²⁾. A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de disfunções metabólicas e doenças, como alguns cancros, doenças cardiovasculares (DCV), diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão, dislipidemias e patologias do foro psicológico⁽³⁾, que contribuem para a redução da esperança média de vida, para o comprometimento da qualidade de vida e para incapacidades⁽⁴⁾. A obesidade constitui assim uma ameaça à saúde e um fator de risco ao aparecimento e desenvolvimento de outro tipo de doenças. Apesar da obesidade aumentar os risco de disfunções e doenças metabólicas, alguns indivíduos com obesidade não apresentam estas características comumente associadas ao excesso de gordura corporal, sendo descritos como casos de obesidade metabolicamente saudável (ObMS)⁽⁵⁾. Este subgrupo de indivíduos parece estar protegido contra doenças cardiometabólicas associadas à obesidade ou ter um risco significativamente menor do que aquele habitualmente descrito entre Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e risco cardiometabólico⁽⁶⁾. Este fenótipo tem suscitado o debate científico, no sentido de compreender em que medida estes indivíduos têm de facto menor risco de desenvolver alterações

cardiometabólicas, e devido a que características, ou se este será apenas um estado transitório de saúde metabólica. Desta forma, o objetivo deste trabalho é sumariar a evidência existente sobre este tema, identificando os potenciais fatores e características comportamentais, genéticas, fenotípicas e biológicas associadas a este subgrupo de indivíduos com obesidade, mas metabolicamente saudáveis.

Metodologia

A pesquisa de informação bibliográfica foi realizada utilizando as bases de dados científicas disponíveis *online*, nomeadamente a PubMed e a Scopus. As palavras-chave utilizadas foram: “*metabolically healthy obesity*”, “*metabolically healthy weight*”, “*obesity*” e “*metabolic health*”. Foram consultadas meta-análises, revisões sistemáticas e artigos originais para a elaboração deste trabalho. A relevância das publicações foi avaliada inicialmente através da análise dos títulos e resumos, seguindo-se de uma leitura mais completa dos textos integrais. Adicionalmente, foram consultadas as referências dos artigos selecionados sempre que relevante e artigos duplicados eliminados. Foi usado o *Endnote® 20* como *software* de gestão de referências bibliográficas.

Definição de Obesidade Metabolicamente Saudável

A obesidade metabolicamente saudável (ObMS) é um conceito derivado de observações clínicas em que um subgrupo de pessoas com obesidade não apresenta alterações cardiometabólicas⁽⁴⁾. O conceito surgiu em 1947, depois de Jean Vague observar que indivíduos obesos tinham uma predisposição diferente para a DM2 e

aterosclerose, o que podia estar relacionado com a distribuição de gordura corporal⁽⁷⁾. Em 1973, Keys⁽⁸⁾, e mais tarde, Andres⁽⁹⁾, em 1980, sugeriram que a obesidade para alguns indivíduos não era um fator de risco e poderia até ser uma vantagem. Bonora *et al.*⁽¹⁰⁾, em 1998, identificou num estudo epidemiológico um subgrupo de indivíduos obesos com uma resposta metabólica normal. Em 2001, Brochu *et al.*⁽¹¹⁾, identificou um subgrupo metabolicamente normal, mas obeso, de mulheres em pós-menopausa. Desde então houve um interesse crescente pelo tema e pela sua investigação.

A obesidade metabolicamente saudável é descrita como um fenótipo identificado num subgrupo de indivíduos com obesidade que não apresentam alterações metabólicas⁽¹²⁾. Em alguns estudos a ObMS foi definida através da classificação da obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)⁽¹³⁾ e na ausência de doenças metabólicas, como hipertensão, dislipidemia e diabetes tipo 2^(14, 15), mas em outros é caracterizada pela sensibilidade à insulina preservada⁽¹⁶⁾, ou definida como a ausência de alteração metabólica e doença cardiovascular, incluindo DM2, dislipidemia, hipertensão e doença cardiovascular aterosclerótica em pessoas obesas⁽⁴⁾. Não existe consenso em relação à definição de ObMS, existindo mais de 30 diferentes definições usadas na literatura⁽⁴⁾. Em grande parte dos estudos, a ObMS foi definida de acordo com os componentes de síndrome metabólica, sendo definida quando estavam presentes 2 ou menos dos seguintes componentes: pressão arterial sistólica e diastólica elevadas, triglicerídeos (TG) elevados, baixos níveis de colesterol HDL (HDL-C), glicemia em jejum elevada e elevada circunferência da cintura⁽⁴⁾. Adicionalmente, se o indivíduo apresentasse 1 ou menos destes componentes alterados, excluindo a circunferência da cintura, era

também definido como obeso metabolicamente saudável⁽⁴⁾. Alguns estudos utilizaram outros critérios como colesterol total elevado, colesterol LDL (LDL-C), níveis de proteína C-reativa, ou índices de sensibilidade/resistência à insulina⁽⁴⁾. Para além da diversidade de componentes considerados, uma outra limitação na determinação de casos de ObMS é a heterogeneidade do número de fatores de risco metabólico permitidos na definição deste fenótipo. Enquanto alguns autores consideram ObMS quando os indivíduos não apresentam nenhum fator de risco ⁽¹⁷⁻²⁰⁾, outros usam uma definição menos restrita, em que indivíduos com um^(21, 22) ou dois fatores de risco⁽¹⁹⁾ são considerados metabolicamente saudáveis. Assim, alguns indivíduos classificados como ObMS, na verdade não são saudáveis, apenas apresentam menos componentes de síndrome metabólica do que aquelas necessárias para serem classificados com obesidade metabolicamente não saudável (ObMNS)⁽⁵⁾. Assim, é necessária uma definição única e consensual deste fenótipo, de forma, a ser possível determinar a prevalência real de ObMS, e identificar casos de forma comparável nos diferentes estudos.

Prevalência da Obesidade Metabolicamente Saudável

O facto de não existir um consenso e uma definição exata de ObMS dificulta a estimativa da sua prevalência. A prevalência de ObMS depende das definições utilizadas, o que faz com que exista uma grande variação na prevalência da mesma e comparabilidade limitada entre estudos⁽²³⁾. Em 2014, Rey-López *et al.*⁽¹⁶⁾ numa revisão sistemática da literatura relatou que a prevalência de ObMS variava entre os 6% e os 75%. Em 2015, Wang *et al.*⁽²⁴⁾ através de uma meta-análise, estimou que a prevalência de ObMS na população geral era de 7,27%. Já em 2017, Linet

al.⁽²⁵⁾, na sua revisão sistemática e meta-análise, mostrou que 35% dos obesos eram metabolicamente saudáveis. Ademais, existiram grandes diferenças na prevalência entre as diferentes regiões estudadas, identificando-se uma prevalência superior em África e na América do Sul e inferior na Europa e no Médio Oriente, sendo que a prevalência foi semelhante no Sudeste Asiático, América do Norte e Austrália⁽²⁵⁾. Têm sido descritas diferenças na prevalência de ObMS também de acordo com outras características. A ObMS é mais prevalente em mulheres comparativamente aos homens⁽⁴⁾, e superior em idades mais jovens, principalmente em crianças e adolescentes⁽⁴⁾. Em Portugal, segundo o estudo de Craveiro *et al.*⁽¹²⁾, a proporção de ObMS foi de 13,4% em jovens adultos de uma coorte de base populacional.

Risco de morbilidade e mortalidade na ObMS

Segundo a literatura, os indivíduos obesos metabolicamente saudáveis apresentam menor risco de desenvolver alterações metabólicas^(5, 26), no entanto, é importante perceber qual o seu risco de mortalidade e morbilidade, quer comparativamente aos obesos metabolicamente não saudáveis (ObMNS), quer aos indivíduos normoponderais metabolicamente saudáveis (NMS).

Quando comparado com indivíduos normoponderais metabolicamente saudáveis (NMS), os indivíduos ObMS não apresentaram risco aumentado de mortalidade por todas as causas (RR=1,18; IC 95%; 0,83-1,66)⁽²⁷⁾. No entanto, quando a ObMS foi definida até um fator de risco metabólico, verificou-se um risco aumentado de mortalidade (HR = 1,15; IC 95%; 1,01-1,32)⁽²⁸⁾. O risco de mortalidade por todas as causas em indivíduos ObMS, comparativamente a

indivíduos NMS, parece ser dependente do número e gravidade das alterações metabólicas, bem como, da estabilidade do fenótipo⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Relativamente ao risco de incidência de doenças entre indivíduos ObMS e ObMNS, os indivíduos ObMS apresentam um risco 50% menor de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 comparativamente a ObMNS^(5, 31). No estudo de Appleton *et al.*⁽¹⁴⁾, os adultos com obesidade que mantiveram o seu estado de saúde metabólico durante 10 anos mostraram não apresentar risco aumentado para DM2. Esta manutenção metabólica foi associada a uma idade mais jovem e a níveis mais baixos de adiposidade, mais precisamente, menor circunferência da cintura⁽¹⁴⁾. No que diz respeito ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, os indivíduos ObMS têm um risco menor de doença em relação aos indivíduos com ObMNS, nomeadamente, angina de início recente, enfarte agudo do miocárdio fatal e não fatal, morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca fatal e não fatal e doença vascular periférica^(5, 32-34). Os estudos têm ainda mostrado que o risco de doença em indivíduos ObMS está diretamente relacionado com o número de alterações metabólicas associadas ao estado de obesidade, bem como, se esta condição permanece estável ao longo do tempo ou se converte num estado de obesidade metabolicamente não saudável⁽⁵⁾. No que concerne ao risco de cancro, Zheng *et al.*⁽³⁵⁾ conclui recentemente através da sua revisão sistemática que a incidência de cancro é menor em indivíduos ObMS (OR=0,71; IC 95%, 0,61-0,84) comparativamente a indivíduos ObMNS, independentemente da heterogeneidade da população ou definições de obesidade e estado metabólico.

Comparando o risco de doenças entre indivíduos ObMS e indivíduos normoponderais metabolicamente saudáveis (NMS), os indivíduos ObMS têm 4

vezes mais risco de desenvolver DM2⁽³¹⁾. No que concerne ao risco de doença cardiovascular, segundo Zheng *et al.*⁽²⁷⁾, o risco da doença em indivíduos ObMS no recrutamento é aproximadamente 50% superior do que em indivíduos NMS. Segundo um estudo que analisou uma coorte de 3,5 milhões de indivíduos, usando registos eletrónicos, os indivíduos ObMS têm um risco aumentado de 49% de doença coronária, 7% de doença cerebrovascular e 96% de insuficiência cardíaca em comparação com indivíduos NMS⁽³²⁾. Adicionalmente, quando comparado por sexos, as mulheres com sobrepeso metabolicamente saudáveis estavam em maior risco de DCV em relação aos homens com as mesmas características. No entanto, os homens ObMS apresentavam maior risco de DCV do que mulheres ObMS⁽³⁶⁾. Em 2020, Lin *et al.*⁽³⁷⁾ estudaram pela primeira vez a relação entre ObMS e a incidência de cancro. Através da sua revisão sistemática e meta-análise mostraram um risco aumentado de cancro nos indivíduos ObMS comparativamente aos indivíduos NMS.

Características dos indivíduos com ObMS

O parâmetro comum entre indivíduos metabolicamente saudáveis e indivíduos metabolicamente não saudáveis é a obesidade, habitualmente definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, apesar do mesmo não conseguir distinguir entre massa gorda e massa magra, nem fornecer informação sobre a distribuição de gordura corporal⁽³⁸⁾. Ao contrário dos indivíduos metabolicamente não saudáveis, os indivíduos com ObMS não apresentam alterações metabólicas ou apresentam um número reduzido das mesmas, de acordo com algumas definições. Ainda não são completamente claros os mecanismos que podem explicar o fenótipo da obesidade metabolicamente saudável, no entanto, sabe-se que a composição corporal pode

ser diferente entre fenótipos⁽¹²⁾ e que a genética é um fator importante em indivíduos obesos mas metabolicamente saudáveis⁽⁵⁾. Especula-se que a ocorrência do fenótipo ObMS seja em parte atribuída a características genéticas específicas que modulam a distribuição de gordura corporal em diferentes regiões de depósitos de gordura os quais possuem diversas propriedades e funções biológicas⁽³⁸⁾. Outra característica que poderá distinguir ObMS de ObMNS é a composição corporal, nomeadamente no que diz respeito à distribuição de gordura corporal. Os indivíduos obesos metabolicamente saudáveis apresentam menos gordura visceral, menor deposição de gordura ectópica no fígado e no músculo esquelético, e mais gordura subcutânea⁽³⁹⁾, em particular, na coxa^(4, 38). Apesar dos casos de ObMS terem menos tecido adiposo intra-abdominal comparativamente a casos de ObMNS, têm cerca duas a três vezes mais deste tecido do que indivíduos normoponderais. Quando analisado por sexo, as mulheres apresentam maior tendência para acumular gordura na região inferior do corpo, mais precisamente na coxa e/ou na perna, em comparação com mulheres ObMNS, não existindo esta diferença nos homens. Interessa mencionar que a percentagem de massa gorda parece não diferir entre indivíduos ObMS e ObMNS, mas sim a distribuição de gordura corporal e conteúdo de triglicerídeos intra-hepático⁽⁵⁾. Além disso, os indivíduos ObMS parecem apresentar ainda pressão arterial normal e perfil lipídico sérico, sensibilidade à insulina preservada, níveis mais baixos de marcadores inflamatórios e um perfil favorável de função imunológica e hepática⁽³⁸⁾.

No que diz respeito à adipogénese, e segundo a revisão de Smith *et al.*⁽⁵⁾, a capacidade adipogénica no tecido adiposo abdominal subcutâneo (TAAS) é maior

em indivíduos ObMS do que em indivíduos ObMNS, apesar da relação entre a adipogênese neste tecido e saúde metabólica não ser clara. A capacidade de lipogênese no TAAS foi avaliada pela expressão de genes envolvidos em vias lipogénicas, como o *Cluster of Differentiation 36* (CD36), *Glucose Transporter Type 4* (GLUT4), *Carbohydrate-responsive Element-binding Protein* (ChREBP), *Fatty Acid Synthase* (FASN) e *Monoacylglycerol O-Acyltransferase 1* (MOGAT1) e é maior em indivíduos com ObMS do que com ObMNS⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. A expressão destes genes está relacionada de forma positiva com a sensibilidade à insulina e aumenta mais após o ganho de peso moderado em indivíduos ObMS comparativamente a ObMNS. Estes resultados evidenciam que o aumento da expressão genética das vias lipogénicas do tecido adiposo está relacionado com a saúde metabólica^(5, 44, 45).

Quanto ao tamanho dos adipócitos, a maioria dos estudos refere que o tamanho médio dos mesmos é menor em indivíduos com ObMS do que em indivíduos metabolicamente não saudáveis, apesar de existir alguma limitação no método analítico de medição, uma vez que o tecido adiposo contém células de tamanhos variados, o que confunde a interpretação de qual será o tamanho médio da célula^(5, 41, 46-48). Além disso, são vários os estudos que mostram uma associação inversa entre o tamanho médio ou máximo dos adipócitos subcutâneos abdominais e a sensibilidade à insulina^(41, 46).

A produção de adiponectina parece estar aumentada em indivíduos ObMS comparativamente com indivíduos ObMNS, dado que as concentrações plasmáticas desta proteína estão aumentadas no primeiro grupo^(17, 49). A adiponectina é uma proteína secretada pelo tecido adiposo e está inversamente associada à

percentagem de gordura corporal e diretamente associada à sensibilidade à insulina⁽⁵⁰⁾.

Brandão *et al.*⁽⁵¹⁾ explica o fenótipo da ObMS pela capacidade maior de expansão do tecido adiposo e da sua localização. Quando a proporção de adipócitos que sofre hiperplasia é maior do que a proporção que sofre hipertrofia geram-se adipócitos menores. Por efeito, há uma redução na secreção de citocinas pró-inflamatórias, bem como uma maior produção de adiponectina e baixa infiltração de macrófagos. Há também um baixo valor de gordura visceral e ectópica associado, maior acumulação de gordura subcutânea e maior integridade intestinal. Estes fatores levam a uma redução da inflamação e aumento da sensibilidade à insulina, o que pode explicar a ausência de alterações metabólicas no fenótipo ObMS⁽⁵²⁾.

No que concerne ao microbioma intestinal, Zeng *et al.*⁽⁵³⁾ identificaram uma contagem mais alta de genes e diversidade microbiana em indivíduos ObMS comparativamente a indivíduos ObMNS. Estes resultados vão de encontro a outros estudos, o que pode sugerir uma potencial associação entre riqueza microbiana e estado metabólico, pois os indivíduos com baixa contagem de genes são comumente caracterizados por maior massa gorda, resistência à insulina e dislipidemia⁽⁵⁴⁾. Neste estudo, os autores encontraram ainda uma maior abundância de *Adlercreutzia equolifaciens* em indivíduos ObMS de uma das cidades em estudo e referiram existir evidência recente de que a bactéria é capaz de metabolizar o antioxidante resveratrol produzindo um composto com capacidade antioxidante significativa, di-hidro-resveratrol, o qual pode estar

envolvido em respostas anti-inflamatórias e proteger o indivíduo portador de desenvolver alterações metabólicas⁽⁵³⁾.

Já Vilela *et al*⁽⁵²⁾ que estudou a influência do padrão alimentar no fenótipo ObMS, concluiu que os indivíduos ObMS tinham um padrão alimentar mais saudável, como a dieta Mediterrânea, dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) e outros padrões alimentares, os quais previnem a transição de ObMS para um estado metabólico não saudável, reduzem o risco de morte por todas as causas e reduzem o risco de doenças cardiovasculares. Sabe-se que a obesidade patológica está diretamente relacionada com doenças sistêmicas, inflamação crônica e de baixo grau, resultado da disfunção da homeostase do tecido adiposo com infiltração de células imunes e aumento dos mediadores inflamatórios⁽⁵⁵⁾. Padrões alimentares saudáveis parecem atenuar a inflamação, devido à riqueza nutricional que acarretam e têm a capacidade de reduzir stress oxidativo, risco de síndrome metabólica e obesidade patológica⁽⁵²⁾.

Um sono insuficiente e/ou de má qualidade influencia a função metabólica e está associado com obesidade⁽⁵⁶⁾. Os estudos que compararam a qualidade e duração do sono em indivíduos ObMS e ObMNS apresentaram limitações relativamente à validade do método de avaliação utilizado, no entanto, o número de horas de sono observado (<7 horas por dias) não foi significativamente diferente entre indivíduos ObMS e ObMNS^(5, 31).

Por último, no que diz respeito à atividade física, a sua quantidade e intensidade foi avaliada em indivíduos ObMS e ObMNS. Os resultados referentes à avaliação feita pelo método da água duplamente marcada mostraram não haver diferença no gasto energético total diário ou na energia gasta durante a atividade

física entre os dois grupos^(11, 57). Por outro lado, os resultados dos estudos que avaliaram a atividade através de acelerometria e questionários de atividade mostraram que os indivíduos ObMS despendem mais tempo em atividades físicas moderadas a intensas e menos tempos em atividades mais sedentárias comparativamente a indivíduos com ObMNS^(58, 59). É relevante lembrar que o aumento da atividade física melhora a sensibilidade à insulina e síndrome metabólica⁽⁶⁰⁾.

Obesidade Metabolicamente Saudável, um estado temporário de saúde metabólica?

Embora tenham sido encontradas algumas diferenças em diversas características da ObMS comparativamente à ObMNS, alguns autores consideram que este fenótipo é transitório, ou seja, o metabolismo saudável que alguns indivíduos obesos apresentam é um estado temporário até aparecerem alterações metabólicas associadas à obesidade. Diferentes estudos mostraram que este fenótipo é instável ao longo do tempo^(5, 12, 14, 61). A diminuição natural da saúde metabólica que acompanha o envelhecimento, o peso metabólico que o excesso de massa gorda provoca e a tendência do ganho de peso com o avançar da idade são aspetos que influenciam a estabilidade do fenótipo ObMS⁽⁵⁾. Segundo a evidência proveniente de estudos prospetivos, a ObMS não é uma considerada um estado inofensivo⁽³¹⁾. A prevalência do estado metabolicamente saudável está inversamente relacionada com a idade, uma vez que diminui com o aumento da idade⁽¹⁵⁾. Uma das possíveis hipóteses desta relação são as alterações na distribuição do tecido adiposo abdominal e aumento da gordura visceral com o

avancar da idade⁽⁶²⁾. O risco de transitar de um estado metabolicamente saudável para um estado não saudável é maior nos indivíduos que apresentam IMC mais elevado, idade mais avançada, maior número de alterações metabólicas incluindo presença de esteatose hepática^(61, 63-65), estilo de vida menos saudável, alimentação desadequada, menor prática de exercício físico, hábitos tabágicos⁽⁶⁶⁾ e ganho de peso durante o período de observação em estudo^(67, 68). A redução da sensibilidade à insulina e o aumento da glicose no sangue em jejum também são fatores que contribuem para esta transição⁽⁶⁹⁾. De facto, um IMC elevado e a duração do estado de obesidade parece aumentar o risco de uma obesidade não saudável num espaço de 20 anos⁽⁷⁰⁾. Segundo Craveiro *et al.*⁽¹²⁾, cerca de 20% dos indivíduos ObMS aos 13 anos de idade, transitaram para um estado ObMNS até aos 24 anos. Outros dados referem que os indivíduos ObMS desenvolveram uma ou mais alterações metabólicas num período de 10 anos⁽²⁵⁾. Smith *et al.*⁽⁵⁾ referiu que segundo dados de estudos longitudinais cerca de 30 a 50% dos indivíduos transitavam para um estado de ObMNS após 4 a 20 anos de acompanhamento^(14, 61, 71-75). Por sua vez, a revisão sistemática e meta-análise de Lin *et al.*⁽²⁵⁾ mostrou que 49% dos indivíduos ObMS desenvolveram uma ou mais alterações metabólicas num período de 10 anos. Já Appleton *et al.*⁽¹⁴⁾ refere ser necessário usar o termo “obesidade saudável” com precaução, uma vez que indivíduos jovens com ObMS mostraram um comprometimento de qualidade de vida relacionado com a saúde e um risco maior de desenvolver fatores de risco metabólico num período de 5 a 10 anos de acompanhamento. Por último, um estudo⁽⁷⁶⁾ que acompanhou durante 30 anos 90257 mulheres relatou que a maioria das mulheres metabolicamente saudáveis transitou para fenótipos não saudáveis, nomeadamente 84% das

mulheres com obesidade e 68% das mulheres com peso normal após 20 anos. Além disso, das mulheres ObMS existentes no início do estudo, em 1980, apenas 6,1% permaneceu nesse estado até ao final do estudo, em 2010.

Análise Crítica e Conclusões

De acordo com as definições existentes, um indivíduo com ObMS apresenta obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e zero, uma ou duas alterações metabólicas. O IMC é um indicador indireto de composição corporal, não fornecendo informação sobre a distribuição corporal de massa gorda e massa magra, pelo que a sua utilização nesta definição pode contribuir para a má-classificação deste fenótipo. A utilização de outros parâmetros antropométricos e de composição corporal poderiam contribuir para uma identificação mais válida de ObMS. Adicionalmente, não existe um consenso sobre quais e quantas alterações metabólicas (fatores de risco cardiometabólico) devem ser consideradas e como devem ser avaliadas. A classificação de indivíduos com um ou mais fatores de risco metabólico como metabolicamente saudáveis parece ser abusiva, dado que já apresentam consequências do seu estado de obesidade, e contribui mais uma vez para má-classificação. Existe, portanto, a necessidade de uma definição mais robusta de ObMS e estudos para compreender melhor este fenótipo, os seus determinantes e a sua relação com futuras alterações metabólicas. A falta de uniformidade de critérios a serem considerados na definição e o número de fatores de risco dificultam um entendimento claro do que é a ObMS.

Por último, será a ObMS apenas um estado temporário de saúde metabólica? Os dados existentes relacionam este fenótipo com a duração e gravidade da

obesidade, o que pode levar a considerar a obesidade metabolicamente saudável um estado de transição para a obesidade metabolicamente não saudável. Adicionalmente, sabe-se que existem outros fatores que podem contribuir para a saúde metabólica como é o caso do estilo de vida, biologia e função do tecido adiposo, mas a sua compreensão é ainda limitada.

Referências

1. Oliveira A, Araújo J, Severo M, Correia D, Ramos E, Torres D, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015-2016. *BMC Public Health*. 2018; 18(1):614.
2. WHO. World Health Organization. Media Centre. Obesity and overweight: fact sheet. 9 June 2021. [citado em: 2022 Jun 16]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021; 13(11)
4. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020; 41(3)
5. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019; 129(10):3978-89.
6. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001; 50(12):1499-504.
7. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956; 4(1):20-34.
8. Keyes A. Overweight and the risk of sudden heart attack and sudden death, in Obesity in Perspective. DHEW Publication. 1973; No. (NIH) 75-708
9. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*. 1980; 4(4):381-6.
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998; 47(10):1643-9.
11. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):1020-5.
12. Craveiro V, Ramos E, Araújo J. Metabolically healthy overweight in young adulthood: is it a matter of duration and degree of overweight? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(2):455-63.
13. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
14. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013; 36(8):2388-94.
15. Camhi SM, Waring ME, Sisson SB, Hayman LL, Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes*. 2013; 2013:984613.
16. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014; 15(10):781-90.
17. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the

- metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10):4075-9.
18. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(3):601-5.
 19. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):2906-12.
 20. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.* 2011; 34(1):210-5.
 21. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1617-24.
 22. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004; 30(6):569-72.
 23. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(3):533-39.
 24. Wang B, Zhuang R, Luo X, Yin L, Pang C, Feng T, et al. Prevalence of Metabolically Healthy Obese and Metabolically Obese but Normal Weight in Adults Worldwide: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2015; 47(11):839-45.
 25. 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.
 26. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 14(3):219-27.
 27. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016; 70(10):1024-31.
 28. Kuk JL, Rotondi M, Sui X, Blair SN, Ardern CI. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018; 8(5):305-12.
 29. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2482-8.
 30. Johnson W, Bell JA, Robson E, Norris T, Kivimäki M, Hamer M. Do worse baseline risk factors explain the association of healthy obesity with increased mortality risk? Whitehall II Study. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43(8):1578-89.
 31. Bell JA, Kivimäki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014; 15(6):504-15.
 32. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(12):1429-37.

33. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010; 121(2):230-6.
34. Eckel N, Meidtner 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):956-66.
35. Zheng X, Peng R, Xu H, Lin T, Qiu S, Wei Q, et al. The Association Between Metabolic Status and Risk of Cancer Among Patients With Obesity: Metabolically Healthy Obesity vs. Metabolically Unhealthy Obesity. *Front Nutr*. 2022; 9:783660.
36. Opio J, Croker E, Odongo GS, Attia J, Wynne K, McEvoy M. Metabolically healthy overweight/obesity are associated with increased risk of cardiovascular disease in adults, even in the absence of metabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2020; 21(12):e13127.
37. Lin CJ, Chang YC, Cheng TY, Lo K, Liu SJ, Yeh TL. The association between metabolically healthy obesity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2020; 21(10):e13049.
38. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019; 92:51-60.
39. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(2):152-62.
40. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(36):15430-5.
41. McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, Liu TC, Lerner K, Sherman A, et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(3):673-80.
42. Liss KHH, Lutkewitte AJ, Pietka T, Finck BN, Franczyk M, Yoshino J, et al. Metabolic importance of adipose tissue monoacylglycerol acyltransferase 1 in mice and humans. *J Lipid Res*. 2018; 59(9):1630-39.
43. Herman MA, Peroni OD, Villoria J, Schön MR, Abumrad NA, Blüher M, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature*. 2012; 484(7394):333-8.
44. Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *J Clin Invest*. 2015; 125(2):787-95.
45. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20(4):242-58.
46. Klöting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299(3):E506-15.
47. Pasarica M, Xie H, Hymel D, Bray G, Greenway F, Ravussin E, et al. Lower total adipocyte number but no evidence for small adipocyte depletion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(5):900-2.
48. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000; 43(12):1498-506.

49. Ahl S, Guenther M, Zhao S, James R, Marks J, Szabo A, et al. Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11):4172-80.
50. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003; 52(2):239-43.
51. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites.* 2020; 10(2)
52. Vilela DLS, Fonseca PG, Pinto SL, Bressan J. Influence of dietary patterns on the metabolically healthy obesity phenotype: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(10):2779-91.
53. Zeng Q, Yang Z, Wang F, Li D, Liu Y, Wang D, et al. Association between metabolic status and gut microbiome in obese populations. *Microb Genom.* 2021; 7(8)
54. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500(7464):585-8.
55. Mau T, Yung R. Adipose tissue inflammation in aging. *Exp Gerontol.* 2018; 105:27-31.
56. Arble DM, Bass J, Behn CD, Butler MP, Challet E, Czeisler C, et al. Impact of Sleep and Circadian Disruption on Energy Balance and Diabetes: A Summary of Workshop Discussions. *Sleep.* 2015; 38(12):1849-60.
57. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(5):911-7.
58. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CWM, et al. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J.* 2018; 17(1):18.
59. de Rooij BH, van der Berg JD, van der Kallen CJ, Schram MT, Savelberg HH, Schaper NC, et al. Physical Activity and Sedentary Behavior in Metabolically Healthy versus Unhealthy Obese and Non-Obese Individuals - The Maastricht Study. *PLoS One.* 2016; 11(5):e0154358.
60. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016; 94(2):146-50.
61. 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):1857-65.
62. Meredith-Jones K, Taylor R, Brown R, Cooke R, Vlietstra L, Manning P, et al. Age- and sex-specific visceral fat reference cutoffs and their association with cardio-metabolic risk. *Int J Obes (Lond).* 2021; 45(4):808-17.
63. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: Stability of metabolic health status in adults. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(2):516-25.
64. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Ohbora A, Kojima T, Fukui M. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals. *Endocrine.* 2017; 57(1):89-97.

65. Moussa O, Arhi C, Ziprin P, Darzi A, Khan O, Purkayastha S. Fate of the metabolically healthy obese-is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43(5):1093-101.
66. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr*. 2014; 53(6):1345-53.
67. Cui Z, Truesdale KP, Bradshaw PT, Cai J, Stevens J. Three-year weight change and cardiometabolic risk factors in obese and normal weight adults who are metabolically healthy: the atherosclerosis risk in communities study. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(8):1203-8.
68. Espinosa De Ycaza AE, Donegan D, Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42(3):302-09.
69. Bell JA, Hamer M, Batty GD, Singh-Manoux A, Sabia S, Kivimäki M. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults: 20-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(7):871-73.
70. Robson E, Norris T, Costa S, Kivimäki M, Hamer M, Johnson W. Contribution of 20-year body mass index and waist circumference history to poor cardiometabolic health in overweight/obese and normal weight adults: A cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(10):2851-59.
71. Echouffo-Tcheugui JB, Short MJ, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG, et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(3):738-52.
72. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, Georgousopoulou E, Critselis E, Chrysohou C, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism*. 2019; 93:18-24.
73. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimäki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(1):101-02.
74. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(2):228-34.
75. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6):2318-25.
76. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. 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 Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(9):714-24.

