

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OBESIDAD METABÓLICA CON PESO NORMAL

Nadia Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejia-Montilla¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(1): 4-11

RESUMEN

La obesidad es un serio problema de salud que está asociado a complicaciones cardiovasculares, incluso desarrollo de neoplasias malignas. El síndrome de obesidad metabólica con peso normal (sujetos con índice de masa corporal menor a 25 Kg/m² pero obesos desde el punto de vista metabólico) fue descrito inicialmente el siglo pasado. La causa probable de este trastorno es un cambio pernicioso del estilo de vida y dieta. Estos sujetos tienen un alto porcentaje de alteraciones en la regulación metabólica. Diferentes investigaciones encontraron relación positiva del síndrome con la aparición de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, aumento de las concentraciones de triglicéridos, hiperinsulinemia e hipertrofia de adipocitos. Por lo tanto, es importante identificar este grupo de sujetos afectados, pero existen diversos criterios que han sido utilizados para diagnosticar el síndrome: índice de resistencia a la insulina, aumento de la cantidad de grasa corporal, junto a otros componentes individuales utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico. La etiología, epidemiología y fisiopatología de este síndrome no es totalmente conocida por lo que el diagnóstico varía y depende de los elementos utilizados por cada una de las investigaciones. No existe un esquema terapéutico específico para los pacientes con esta condición. Hasta la fecha, la modificación del estilo de vida y el aumento de la actividad física son recomendados para producir modificaciones en los parámetros metabólicos. El objetivo de este artículo fue revisar los criterios diagnósticos y el tratamiento del síndrome de obesidad metabólica con peso normal.

Palabras clave: Síndrome de obesidad metabólica con peso normal; diagnóstico; tratamiento; obesidad.

DIAGNOSTIC CRITERIA AND TREATMENT OF NORMAL WEIGHT METABOLIC OBESITY SYNDROME

ABSTRACT

Obesity is a serious health problem that is associated with cardiovascular complications, including the development of malignancies. The metabolic obesity syndrome with normal weight (subjects with body mass index less than 25 Kg / m² but obese from the metabolic point of view) was initially described in the last century. The probable cause of this disorder is a pernicious change in lifestyle and diet. These subjects have a high percentage of alterations in metabolic regulation. Different investigations found a positive relationship between the syndrome and the occurrence of type 2 diabetes mellitus, high blood pressure, increased triglyceride levels, hyperinsulinemia, and adipocyte hypertrophy. Therefore, it is important to identify this group of affected subjects, but there are several criteria that have been used to diagnose the syndrome: insulin resistance index, increase in the amount of body fat, besides other individual components used for diagnosis of metabolic syndrome. The etiology, epidemiology, and pathophysiology of this syndrome are not completely known, so the diagnosis varies and depends on the elements used by each of the investigations. There is no specific therapeutic scheme for patients with this condition. To date, lifestyle modification and increased physical activity are recommended to produce changes in metabolic parameters. The objective of this article was to review the diagnostic criteria and treatment of normal weight

Artículo recibido en: Mayo 2020. Aceptado para publicación en: Diciembre 2020
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

metabolic obesity syndrome.

Keywords: Normal weight metabolic obesity syndrome; diagnosis; treatment; obesity.

INTRODUCCIÓN

La obesidad y el síndrome metabólico asociado son reconocidos como las enfermedades de este siglo. El exceso de peso afecta a más de la mitad de los adultos a escala global¹. Al mismo tiempo, la evidencia científica confirma que las patologías causadas por los diferentes trastornos metabólicos debidos a la obesidad también pueden aparecer en sujetos con peso corporal normal. Desafortunadamente, debido a la falta de sintomatología clínica que afecta de forma evidente la calidad de vida de estas personas, el síndrome puede ser sumamente difícil de identificar².

Los trastornos metabólicos asociados con la obesidad en sujetos con peso corporal normal son también conocidos como síndrome de obesidad metabólica con peso normal. Esta condición fue descrita inicialmente en la década de los 80 y fue asociada al desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hipertrofia del tejido adiposo en sujetos no obesos². Debido a la ausencia de criterios diagnóstico claros, la epidemiología de este fenómeno es desconocida y su identificación depende de los criterios de selección utilizados en diferentes estudios. En forma general, existen hipótesis que consideran que cerca del 20% de la población mundial puede presentar las características del síndrome, pero esto puede variar, entre 10% y 35%, dependiendo de los valores del modelo homeostático (HOMA) para evaluar la resistencia a la insulina o del porcentaje de grasa corporal utilizado³. Evidencia epidemiológica sugiere que aproximadamente 30% de los habitantes de Estados Unidos con peso corporal normal pueden tener algún componente del síndrome metabólico⁴.

Las causas probables de este trastorno son las modificaciones deletéreas tanto en el estilo de vida como en la dieta de los habitantes de países occidentales. El balance energético positivo y la dieta rica en carbohidratos, en particular de sacarosa, son de importancia fundamental². Las pruebas genéticas no han logrado confirmar un efecto significativo de mutaciones genéticas en el aumento de la frecuencia de personas con síndrome de obesidad metabólica con peso normal⁵⁻⁸.

El objetivo de este artículo es revisar criterios diagnósticos y tratamiento del síndrome de obesidad metabólica con peso normal.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los primeros criterios para el diagnóstico del síndrome de obesidad metabólica con peso normal propuestos a finales del siglo pasado incluían: circunferencia de cintura, concentraciones de triglicéridos, ácido úrico y glicemia en ayunas, así como peso al nacer, aumento de peso después de la pubertad, antecedentes familiares de alteraciones metabólicas y la etnia. Ese primer algoritmo evaluaba 22 características diferentes y para poder realizar el diagnóstico era necesario alcanzar al menos 7 puntos⁹. La herramienta parecía fácil de utilizar en la práctica clínica diaria, aunque era necesario la determinación de parámetros bioquímicos que rara vez son determinados en sujetos no obesos y aparentemente sanos^{10,11}. Investigaciones posteriores intentaron realizar el diagnóstico con los criterios del síndrome metabólico clásico. Para eso propusieron la evaluación de personas con un índice de masa corporal inferior a 27 Kg/m² de acuerdo con los criterios del Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, según el cual el síndrome metabólico

se diagnostica en presencia de al menos tres de las siguientes condiciones¹²⁻¹⁴:

- Circunferencia de cintura superior a 102 centímetros en hombres y 88 centímetros en mujeres;
- Concentraciones séricas de triglicéridos superior a 150 mg/dL;
- Concentraciones séricas de lipoproteína de alta densidad menor de 50 mg/dL en hombres y por debajo de 40 mg/dL en mujeres;
- Presión arterial por encima de 130/85 mm de Hg;
- Glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dL o diagnóstico de diabetes mellitus.

Posteriormente fue utilizado el criterio de índice de masa corporal por debajo de 25 Kg/m² acompañado de algún trastorno metabólico, considerando la presencia de dos o más de las siguientes alteraciones¹⁵:

- Aumento de la presión arterial (valores mayores de 130/85 mm de Hg o uso de antihipertensivos);
- Trastornos del perfil lipídico, incluidos concentraciones séricas elevadas de triglicéridos elevados (mayor de 150 mg/dL) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (menos de 40 mg/dL para los hombres y de 50 mg/dL para las mujeres).
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas (concentraciones de glicemia plasmática superiores a 100 mg/dL o uso de medicamentos para el tratamiento de la diabetes);
- Insulinorresistencia (HOMA mayor de 5,13 o valores superiores al percentil 90);
- Inflamación crónica subclínica sistémica (concentraciones de proteína C reactiva mayor de 0,1 mg/L o valores superiores al percentil 90) o;
- Tratamiento de cualquiera de los trastornos previamente mencionados.

Por otra parte, algunos investigadores utilizaron el índice de masa corporal menor de 25 kg/m² y los criterios del diagnóstico de síndrome metabólico propuestos por la Federación Internacional de Diabetes, considerando el diagnóstico ante la aparición de tres o más de las siguientes condiciones^{16,17}:

- Circunferencia de la cintura igual o mayor de 90 centímetros en hombres e igual o mayor a 80 centímetros en las mujeres;
- Presión arterial mayor o igual a 130/85 mm Hg o diagnóstico de hipertensión reconocida;
- Concentraciones de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL;
- Disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, en mujeres menor de 50 mg/dL y en hombres menor de 40 mg/dL o en tratamiento para aumentar sus concentraciones;
- Glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dL o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

Contenido de Tejido Graso

Otros criterios diagnósticos propuestos en pacientes no obesos han sido tomados de estudios de la composición corporal. El punto de corte para el diagnóstico del síndrome de obesidad metabólica con peso normal fue el índice de masa corporal por debajo de 25 Kg/m² y el depósito de tejido graso, o masa grasa, por encima de 100 cm² determinado por tomografía computarizada^{18,19}. Sin embargo, el uso de esta técnica de imágenes está asociado a altos costos y exposición de los pacientes a radiación ionizante, lo que impide su uso para la evaluación rutinaria de estos sujetos. Investigaciones posteriores utilizaron la densitometría, que sigue siendo el "estándar de oro" para la cuantificación de la composición corporal. El índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m² y el porcentaje de grasa corporal (porcentaje de masa grasa) por encima del 30% son considerados como valores de corte. Es un método más seguro y económico que la tomografía, pero aún no está ampliamente disponible para utilizarlo en forma rutinaria²⁰. Estudios posteriores utilizaron el mismo método, pero adoptaron diferentes puntos de corte para porcentaje de masa grasa: valores superiores a 33% - 35% para las mujeres y 20,8 - 23,1% para los hombres²¹⁻²³.

El método de bioimpedancia también puede ser utilizado para evaluar la composición corporal. Además, es más común y está disponible para su uso en la práctica clínica diaria. Un valor de corte de 30% de masa grasa para las mujeres y 20 -23% para los hombres han sido considerado como los

valores límite^{24,25}. Un estudio previo demostró que la prevalencia de obesidad de peso normal fue baja en la población general y más alta en mujeres que en hombres. Este hecho dependía, en gran medida, de los criterios utilizados para definir el exceso de grasa corporal. Concluyeron que el uso de puntos de corte específicos de género y edad para definir el exceso de grasa corporal es mejor que los puntos de corte fijos o específicos de género. Los investigadores sugieren el uso de valores de índice de masa corporal que no deberían exceder en 8,3 Kg/m² en hombres y 11,8 Kg/m² en mujeres²⁶. Por otro lado, el método más simple, aunque con altas posibilidades de error, es la evaluación del grosor de los pliegues cutáneos por encima de la escápula. La identificación del síndrome de obesidad metabólica con peso normal puede realizarse cuando la suma del grosor de ambos pliegues excede el percentil 90 para el grupo poblacional²⁶.

Metabolismo de Carbohidratos e Insulinorresistencia

Otra dirección de investigación del síndrome de obesidad metabólica con peso normal fue definida como la aparición de insulinorresistencia, determinada por la técnica del clamp hiperinsulínico/euglicémico (método para la cuantificación de la secreción y resistencia a la insulina) en personas con peso corporal normal. El valor límite para el diagnóstico de insulinorresistencia fue el consumo de glucosa de 8 mg/min/kg de masa corporal magra^{27,28}. Una desventaja de este método es la necesidad de realizar la prueba de fijación metabólica que es laboriosa y técnicamente difícil^{10,11}. Varios intentos posteriores han tratado de identificar el trastorno en sujetos con índice de masa corporal inferior a 27 Kg/m² y concentración de insulina en ayunas superior a 150 mU/mL²⁹. También se ha intentado utilizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral, haciendo que estos criterios fueran más adecuados para el uso en la práctica clínica habitual^{30,31}. Investigaciones previas han considerado que un valor de corte de la sensibilidad a la insulina de 1,69 (según HOMA) permite diferenciar los fenotipos potencialmente diferenciadores: lípidos séricos, hormonales, composición y distribución de la grasa corporal, ingesta dietética, antecedentes

familiares y variables de estilo de vida entre los grupos de pacientes metabólicamente obesos con peso normal con aquellos que no presentaban esta condición, a pesar de un índice de masa corporal similar entre los grupos³². Todos los hallazgos indican que existe reducción clínicamente significativa de la sensibilidad de los tejidos a la insulina entre sujetos con peso corporal normal y obesidad metabólica¹⁰. También es posible utilizar los patrones de secreción de insulina para diferenciar los individuos con síndrome de obesidad metabólica con peso normal al establecer los patrones de secreción de insulina. Esto se logra estableciendo la secreción de insulina estimada mediante la respuesta aguda durante la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. Se observó que los sujetos obesos insulinorresistentes y obesos con peso normal mostraron secreción de insulina compensatoria disminuida comparado con sujetos normales no obesos³³.

Otros Parámetros

En la actualidad continua la búsqueda intensiva para identificar otros trastornos específicos que tengan potencial importancia diagnóstica. Los resultados han mostrado correlación positiva y significativa entre las concentraciones séricas de ferritina (mayor de 127 ng/mL para las mujeres y 46,8 ng/mL para los hombres) y la aparición de obesidad metabólica en personas con peso normal³⁴. También existe relación positiva con el índice Triglicéridos y Glucosa, calculado como el logaritmo natural (Ln) del producto de glucosa y TG plasmáticos, según la siguiente fórmula: Ln (TG [mg/dL] x glucosa [mg/dL]/2), por encima de 8,73 para las mujeres y 8,82 para los hombres^{35,36}.

TRATAMIENTO

El inicio del tratamiento del síndrome de obesidad metabólica con peso normal es un gran desafío para los especialistas responsables. Los pacientes rara vez experimentan alguna sintomatología asociada y, por lo tanto, no es fácil convencerlos de someterse a cualquier tipo de tratamiento. Los esquemas terapéuticos en sí también plantean varias dudas, entre ellas si debiesen ser tratados de igual manera a las personas obesas.

Los objetivos básicos del tratamiento de los pacientes coinciden con los objetivos del tratamiento del síndrome metabólico clásico. El esquema terapéutico consiste en prevenir o limitar los potenciales efectos negativos de enfermedades resultantes de estas anomalías metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión⁹. La base del tratamiento es el reconocimiento de los trastornos en forma individual y la modificación del estilo de vida, cuyos efectos benéficos ya fueron descritos hace más de 30 años. Entre 10% - 20% de las personas con síndrome de obesidad metabólica e índice de masa corporal entre 23 y 26,9 Kg/m² pueden beneficiarse de estas modificaciones, que consiste en cambios en la dieta y aumento de la actividad física³⁷.

Los sujetos con aumento significativo en el peso corporal en la edad adulta deben realizar en forma periódica (cada 4-12 semanas) una dieta hipocalórica para evitar un mayor aumento de peso con efectos positivos en su perfil metabólico⁹. No obstante, el valor energético de la dieta debe ajustarse al metabolismo básico de cada persona³⁸. También debe limitarse la cantidad de azúcares simples consumida³⁹. Un tercio del valor energético debe obtenerse de las grasas, incluyendo 10% de las grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas en la ración diaria. La ingesta de colesterol debe limitarse a solo 300 mg/día y debe reforzarse el suministro de ácido fólico y vitamina B12 para mantener concentraciones séricas óptimas de homocisteína, así como aumentar la ingesta de antioxidantes, que puede tener efectos positivos sobre el riesgo cardiovascular⁹.

La identificación de la preferencia de sabores es esencial para contribuir a limitar el consumo excesivo de alimentos. Los sujetos con preferencias por el consumo de carbohidratos deben considerar una dieta con índice glucémico bajo, basada en granos integrales, legumbres, verduras y productos lácteos bajos en grasa. A su vez, para los sujetos que prefieren consumir productos cárnicos deben tener una dieta baja en grasa o alta en proteínas. Además, se deben limitar la cantidad de grasa saturada (menos del 10% de la demanda total

de energía), 10-15% de grasa monoinsaturada y 6-10% de grasas poliinsaturadas (5-8% de omega 6, 1-2% de omega 3). La ingesta de colesterol debe limitarse a 300 mg/día e incluso 200 mg/día en pacientes con concentraciones séricas de lipoproteína de baja densidad mayor o igual a 100 mg/dL. Las opciones deben incluir grasas vegetales (aceites, nueces y/o semillas) y pescado (dos o más porciones por semana). El consumo de huevos (2 a 3 por semana), camarones, sardinas y salmón deben ser limitados. También es posible enriquecer la dieta con alimentos funcionales que contengan esteroides vegetales o esteroides que produzcan efectos positivos sobre los parámetros del perfil lipídico³⁸.

La actividad física regular reduce la insulinoresistencia, favorece la captación de glucosa por el músculo, aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa, mejora el perfil lipídico (reduce la proporción colesterol total/lipoproteínas de alta densidad) y la presión arterial, reduce la grasa abdominal y aumenta la masa magra. Asimismo, mejora el estado de ánimo, reduce la ansiedad y mejora la sintomatología depresiva⁹. Es necesario tener especial precaución al implementar cualquier programa de actividad física, especialmente en el período inicial de entrenamiento, debido al mayor riesgo de neuropatías, problema de cicatrización de heridas y aparición de enfermedades coronarias. Luego de tomar las medidas apropiadas, el ejercicio es una forma integral de tratamiento, especialmente en sujetos jóvenes³⁸. Debido a las posibles restricciones de movilidad, cada actividad física debe ser seleccionada en forma individual según las preferencias: uso de bicicleta, caminar, ejercicios aeróbicos, pilates y/o yoga^{38,39}. Se recomienda, en sujetos sedentarios y poco activos, incrementar la actividad física aeróbica (caminar, subir escaleras) al menos 30 minutos cinco días por semana. Además, es necesario practicar ejercicio físico adecuado para el estado funcional y edad que incluya actividades aeróbicas y ejercicios de resistencia, entre dos y tres veces por semana. El ejercicio anaeróbico está indicado por su efecto sobre la masa muscular⁴⁰. Es preferible realizar un ejercicio que requiera esfuerzo aeróbico, seguido de entrenamiento de resistencia^{38,39}. En una situación en la que la modificación del estilo de vida

no produce los resultados esperados, la siguiente fase del tratamiento debe ser farmacológica^{2,40}.

CONCLUSIÓN

El índice de masa corporal es un elemento considerado por todas las investigaciones como base para el diagnóstico de personas con síndrome de obesidad metabólica con peso normal. Sin embargo, no existe acuerdo sobre los valores de corte, la mayoría ha postulado los valores de 23 a 27 Kg/m². Al evaluar la aparición de anomalías metabólicas, la atención principal se ha dirigido a los trastornos del metabolismo de los carbohidratos y la insulinoresistencia, identificados en función de diferentes criterios. Otras investigaciones consideran al contenido y distribución del tejido adiposo corporal, coexistencia de trastornos metabólicos (hipertrigliceridemia, disminución de las concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad), aumento de la presión arterial e inflamación subclínica. También se ha sugerido una posible correlación significativa entre la concentración de ferritina y el índice Triglicérido y Glucosa como el diagnóstico de síndrome de obesidad metabólica con peso normal.

El tratamiento de las personas con síndrome de obesidad metabólica con peso normal es similar al del síndrome metabólico. El aumento de la actividad física y dieta ajustada a las preferencias del paciente y basada en los principios de nutrición racional son claves. Las opciones nutritivas deben incluir la cantidad correcta de ácidos grasos insaturados, antioxidantes, vitamina B12 y ácido fólico, además de limitar el consumo de grasas saturadas, colesterol y carbohidratos simples.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berry EM. Sustainable food systems and the mediterranean diet. *Nutrients* 2019;11:2229. doi: 10.3390/nu11092229.
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:426-433.
- Tomiya AJ, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005-2012. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:883-886.
- Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG, Del Gobbo V, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C-->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:235-245.
- Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, Ehret GB, Bis JC, Fox CS, Walker M, et al. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:4369-4377.
- Bellissimo MP, Cai Q, Ziegler TR, Liu KH, Tran PH, Vos MB, Martin GS, Jones DP, Yu T, Alvarez JA. Plasma high-resolution metabolomics differentiates adults with normal weight obesity from lean individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:1729-1737.
- Loos RJ. Integrating publicly available genome-wide association data to study the genetic basis of metabolically healthy obese and metabolically obese but normal-weight individuals. *Diabetes* 2014;63:4004-4007.
- Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:408-417.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019;129:3978-3989.
- Klitgaard HB, Kilbak JH, Nozawa EA, Seidel AV, Magkos F. Physiological and lifestyle traits of metabolic dysfunction in the absence of obesity. *Curr Diab Rep* 2020;20:17. doi: 10.1007/s11892-020-01302-2.

12. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004;27:2222-2228.
13. Boytsov S, Logunova N, Khomitskaya Y; CEPHEUS II investigators. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II). *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:158. doi: 10.1186/s12933-017-0641-4.
14. Brant LC, Wang N, Ojeda FM, LaValley M, Barreto SM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS, Palmisano JN, Münzel T, et al. Relations of metabolically healthy and unhealthy obesity to digital vascular function in three community-based cohorts: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004199. doi: 10.1161/JAHA.116.004199.
15. Gutiérrez-Repiso C, Soriguer F, Rojo-Martínez G, García-Fuentes E, Valdés S, Goday A, Calle-Pascual A, López-Alba A, Castell C, Menéndez E, et al. Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:947-955.
16. Amihäesei IC, Chelaru L. Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014;118:896-900.
17. Seo YG, Choi HC, Cho B. The Relationship between metabolically obese non-obese weight and stroke: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2016;11:e0160846. doi: 10.1371/journal.pone.0160846.eCollection 2016.
18. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, Morioka K, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2341-2344.
19. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Quantitative insulin sensitivity check index is a useful indicator of insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Endocr J* 2005;52:253-257.
20. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:513-523.
21. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010;31:737-746.
22. Shea JL, King MT, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:741-747.
23. Batsis JA, Sahakyan KR, Rodriguez-Escudero JP, Bartels SJ, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity and mortality in United States subjects ≥ 60 years of age (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2013;112:1592-1598.
24. Kim JY, Han SH, Yang BM. Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1571-1577.
25. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One* 2013;8:e60673. doi: 10.1371/journal.pone.0060673.
26. Männistö S, Harald K, Kontto J, Lahti-Koski M, Kaartinen NE, Saarni SE, Kanerva N, Jousilahti P. Dietary and lifestyle characteristics associated with normal-weight obesity: the National FINRISK 2007 Study. *Br J Nutr* 2014;111:887-894.
27. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;48:2210-2214.
28. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. 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;86:1020-1025.
29. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, Raleigh X, Gómez ME, Semprún-Ferreira M, Campos G, Ryder E. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr* 2003;53:39-46.
30. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003;26:372-379.

31. Borel AL, Nazare JA, Smith J, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, Eng Tan C, Wittchen HU, Matsuzawa Y, Kadowaki T, et al. Visceral, subcutaneous abdominal adiposity and liver fat content distribution in normal glucose tolerance, impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:495-501.
32. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5013-5020.
33. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, Perticone F, Sesti G. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1881-1886.
34. Kim JW, Kim DH, Roh YK, Ju SY, Nam HY, Nam GE, Kim DW, Lee SH, Lee CW, Han K, Park YG. Serum ferritin levels are positively associated with metabolically obese normal weight: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2335. doi: 10.1097/MD.0000000000002335.
35. Lee SH, Han K, Yang HK, Kim HS, Cho JH, Kwon HS, Park YM, Cha BY, Yoon KH. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. *Nutr Diabetes* 2015;5:e149. doi: 10.1038/nutd.2014.46
36. Lee SH, Han K, Yang HK, Kim MK, Yoon KH, Kwon HS, Park YM. Identifying subgroups of obesity using the product of triglycerides and glucose: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:213-220.
37. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:191-196.
38. Cheikh-Moussa K, Mira JJ, Orozco-Beltran D. Improving engagement among patients with chronic cardiometabolic conditions using mHealth: Critical review of reviews. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8:e15446. doi: 10.2196/15446.
39. Płaczkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Metabolic syndrome - a new look at a known problem. *Wiad Lek* 2017;70:970-976.
40. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, Goday A, Bellido D, Lurbe E, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64 Suppl 1:15-22.