

Fecha de recepción: 1 de diciembre de 2023

Fecha de aceptación: 5 de febrero de 2024

ARTÍCULO DE REVISIÓN

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.40.03.900.259>

Fenotipos de la obesidad en adultos y su relevancia clínica: Revisión narrativa

*Adult obesity phenotypes and their clinical relevance:
Narrative review*

ANA REGINA OCHOA NIETO¹, HERMEL ESPINOSA ESPINOSA²,
CAREM PRIETO FUENMAYOR³

¹ Médico general, Universidad Católica de Cuenca (Ecuador). Estudiante, maestría en Obesidad y sus Comorbilidades, Universidad Católica de Cuenca (Ecuador). arochoan00@est.ucacue.edu.ec. <https://orcid.org/0009-0008-1710-0012>

² Médico general, especialista en Medicina Interna y magíster en Investigación de la Salud, Universidad de Cuenca (Ecuador). Máster universitario en Prevención de Riesgos Laborales, Universidad Internacional de la Rioja. Docente, Universidad Católica de Cuenca (Ecuador). hespinozae@ucacue.edu.ec. <https://orcid.org/0009-0008-8217-2135>

³ Licenciatura en Bioanálisis, maestría en Metabolismo Humano y doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad del Zulia, Maracaibo (Venezuela). Docente, Universidad Católica de Cuenca (Ecuador). carem.prieto@ucacue.edu.ec. <https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

Correspondencia: Ana Regina Ochoa Nieto. arochoan00@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Obesidad, enfermedad multifactorial provocada por la alteración de la función del tejido adiposo que provoca inflamación crónica y sistemática. Considerada como uno de los principales problemas que enfrenta la sociedad en este siglo, con un incremento de su incidencia a nivel mundial, por lo que se ha convertido en un problema de salud; debido a su crecimiento se ha considerado como una epidemia global, siendo considerada como globesidad en 2011 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La obesidad, junto con el síndrome metabólico, nos ayuda a describir 4 grupos de fenotipos; sin existir un consenso claro. Los grupos revisados incluyen obesos metabólicamente sanos, peso normal metabólicamente obeso, obesidad de peso normal y obesos sarcopénicos. El objetivo de esta revisión fue describir cada uno de los fenotipos metabólicos e identificar las patologías más comunes asociadas a cada uno de estos fenotipos; para ello se realizó una revisión narrativa de la bibliografía.

Conclusión: Este trabajo deja ver que no existen protocolos unificados para el diagnóstico de cada fenotipo de obesidad; asimismo, cada fenotipo tiene características particulares en cuanto a detección y presentación en la composición corporal, no obstante, se asocian al desarrollo inminente de síndrome metabólico, enfermedades cardíacas y diabetes tipo 2.

Palabras clave: Obesidad, fenotipo, síndrome metabólico, fisiología y patología.

ABSTRACT

Obesity, a multifactorial disease caused by the alteration of the function of adipose tissue causing chronic and systematic inflammation. Considered as one of the main problems facing society in this century, with an increase in its worldwide incidence becoming a health problem, due to its growth, it has been considered as a global epidemic, named as globesity in 2011 by the World Health Organization (WHO).

Obesity, together with metabolic syndrome, helps us to describe 4 groups of phenotypes without a clear consensus; the reviewed groups include metabolically healthy obese, metabolically obese normal weight, normal weight obesity and sarcopenic obese.

The objective of this review was to describe each of the metabolic phenotypes and to identify the most common pathologies associated with each of these phenotypes by conducting a narrative review of the literature.

Conclusion: This work has shown that there are no unified protocols for the diagnosis of each phenotype of obesity, also, each phenotype has particular characteristics in terms of

detection and presentation in body composition, however, they are associated with the imminent development of metabolic syndrome, heart disease, and type 2 diabetes.

Keywords: Obesity, phenotype, metabolic syndrome, physiology, pathology.

INTRODUCCIÓN

Se considera a la obesidad como uno de los principales problemas que enfrenta la sociedad en este siglo, siendo una enfermedad crónica que va en aumento en pacientes de todas las edades (1), (2). Tal ha sido su crecimiento que en el lapso de 10 años la Organización Mundial de la Salud (OMS) la catalogado como *globesidad* para referirse a la obesidad como una epidemia global; sus últimos datos dejan ver que más 650 millones de personas eran obesas; así mismo, la mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal (3). En la época actual, la obesidad se considera una pandemia, pues su prevalencia se ha triplicado en los últimos 50 años, sobre todo en la población adulta (4, 5).

Se define la obesidad como una enfermedad multifactorial provocada por la alteración de la función del tejido adiposo que provoca inflamación crónica y sistémica de bajo grado y una serie de comorbilidades de tipo metabólico (3). Varios estudios han relacionado a la obesidad con enfermedades crónicas no transmisibles, como la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias, síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico y algunos tipos de cánceres (6,7).

El fenotipo de obesidad se refiere a las características específicas que presenta un individuo con obesidad en términos de su fisiopatología, etiología, comportamiento metabólico y respuesta al tratamiento; estos fenotipos pueden variar entre diferentes personas con obesidad y pueden influir en la forma en que se desarrolla la enfermedad, así como en la efectividad de las estrategias de prevención y tratamiento (8).

Actualmente se utilizan una variedad de términos para la clasificación y caracterización dentro de esta patología; sin embargo, no existe un consenso claro en la terminología. Las categorías revisadas incluyen términos como “obesos metabólicamente sanos”, “obesos metabólicamente anormales”, “metabólicamente anormales”, “de peso normal” y “obesos sarcopénicos”.

Estos fenotipos no definen genotipos particulares, ni regulación génica epigenética, ni proteínas relacionadas con la inflamación; hay muchos otros genes relacionados con la obesidad; aunque el valor de evaluarlos todos para el diagnóstico tiene resultados predictivos bajos, no se dispone actualmente de biomarcadores significativos. También se requiere la identificación de biomarcadores moleculares específicos para un mejor diagnóstico en los subtipos de obesidad (9).

Conocer los fenotipos de cada paciente con obesidad puede ayudar a planear estrategias preventivas o tratamientos personalizados para abordar el exceso de peso a la par de identificar a aquellos individuos con mayor predisposición al aumento de peso, que es crucial para obtener buenos resultados. Con base en ello han nacido disciplinas como la nutrigenética, que estudia las respuestas fenotípicas a la dieta en función del genotipo de cada individuo, y la nutrigenómica, que estudia los mecanismos moleculares que explican la distinta respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo particular de cada individuo (10).

El objetivo de esta revisión fue describir cada uno de los fenotipos metabólicos partiendo del índice de masa corporal IMC más el síndrome metabólico mediante sus criterios descritos por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) e identificar las patologías más comunes asociadas a cada uno de estos fenotipos, lo que va a mejorar el criterio de evaluación y el abordaje médico que se le dé a cada paciente, haciendo de esta revisión una síntesis de esta información y una guía útil para la práctica médica diaria.

Existen varias clasificaciones de los fenotipos de obesidad; de ellas la más utilizada es la de Vecchié et al. (4) que consta de obeso metabólicamente sano, peso normal metabólicamente obeso, obesidad de peso normal y obesidad sarcopénica según definición, diagnóstico, consecuencias metabólicas.

En este estudio se realizó una revisión bibliográfica narrativa, en la que se incluyeron estudios con texto completo, artículos aleatorizados originales, revisiones que incluyen información sobre Obesidad, IMC, síndrome metabólico y sus criterios y fenotipos metabólicos, como Obesos metabólicamente sanos, Obesos metabólicamente normales, Obesos de peso normal, Obesos sarcopénicos. No hubo restricciones de idioma; se incluyeron artículos desde 2017 en adelante y se excluyeron editoriales y cartas al editor.

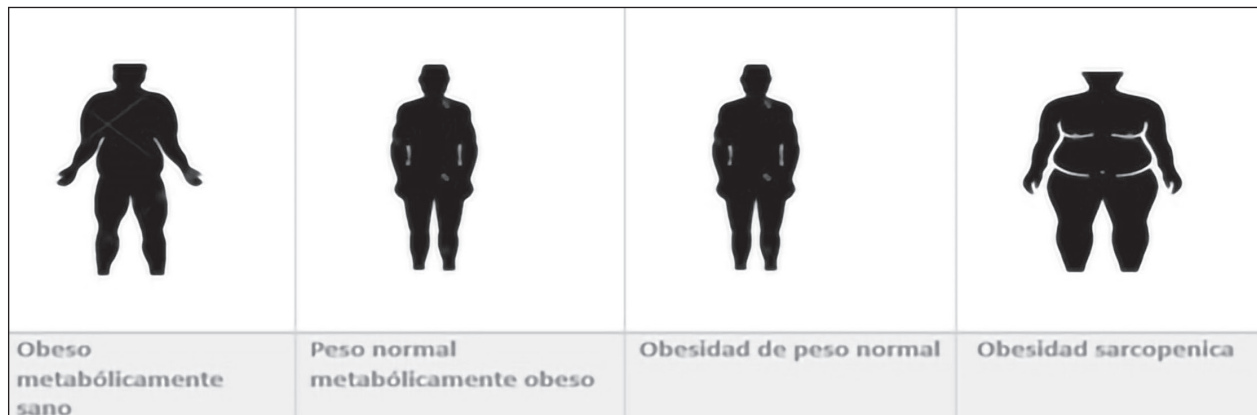
Evolución del estudio de los fenotipos metabólicos

Tradicionalmente, se categorizan como obesos según su índice de masa corporal, aunque presentan menos o ninguna anomalía metabólica, como diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión y/o perfiles inflamatorios y fibrinolíticos desfavorables; otros autores definen a esta persona como “obeso metabólicamente sano” (OMS), o según la denominación anglosajona: “metabolically healthy but obese” (MHO) (17, 18).

Sin embargo, algunos autores afirman que este fenotipo metabólicamente sano, pero obeso, es solo de naturaleza transitoria. Además, la categorización de fenotipos es controvertida, ya que carece de definiciones estandarizadas que posiblemente difuminen la distinción entre los fenotipos de obesidad y confundan las asociaciones con los resultados de salud (17, 18).

Dada la ausencia de unificación de los criterios diagnósticos, se observa una importante discordancia entre los estudios en cuanto a la prevalencia de los fenotipos metabólicamente discordantes. El trabajo de Velho et al. (13) demuestra cómo varía ampliamente la prevalencia del fenotipo obeso metabólicamente saludable dependiendo de los criterios empleados. En un análisis de 5356 sujetos, utilizando los criterios propuestos anteriormente por diversos autores, la prevalencia de este fenotipo variaba del 11,4% al 43,3 y del 3,3 al 32,1 % en mujeres y varones obesos, respectivamente, y solo el 5 % de todos los sujetos cumplía todas las definiciones del fenotipo MHO. Cambiando el criterio de obesidad basado en un IMC ≥ 30 kg/m² por el perímetro de cintura (> 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres), la prevalencia del fenotipo MHO aumentaba hasta el 57,5 % en mujeres y el 36,7 % en varones.

La medida del IMC ha permitido clasificar el estado nutricional de los individuos y se ha establecido como una medida global para el conocimiento de los grados de obesidad, no obstante, no permite conocer el nivel de grasa o de músculo, peor aún su estado metabólico, pues se basa únicamente en la talla y el peso. En ese sentido, Vecchié et al. (4) clasifican a los obesos en 4 tipos: obeso metabólicamente sano, peso normal metabólicamente obeso, obesidad de peso normal y obesidad sarcopénica, ilustrados en la figura. Esta clasificación permite entenderlos de mejor manera y orientar el tratamiento a los riesgos intrínsecos de cada uno.



Nota. Fenotipos de obesidad según ilustraciones presentadas en varios artículos que las estudiaron por separado.
Fuente: elaboración propia.

Figura. Fenotipos metabólicos de la obesidad

Obeso metabólicamente sano

Se define como la obesidad con ausencia de síndrome metabólico y afecta aproximadamente al 10 al 15 % de individuos con sobrepeso; es decir, individuos con un IMC elevado asociado a un perfil metabólico sano presentan una acumulación anormal de grasa; se denomina “verdadera obesidad” (4,5).

Los pacientes obesos metabólicamente sanos, a pesar de tener adiposidad corporal excesiva, pueden tener un porcentaje menor de grasa visceral, lo que les protege de presentar alteraciones metabólicas; sin embargo, es importante recalcar que esta obesidad visceral es un factor que al progresar puede presentar alteraciones metabólicas; recientes hallazgos corroboran que este fenotipo puede no ser benigno, como se creía anteriormente (14,15).

Tsatsoulis y Paschou (16) hacen referencia al problema de no contar con estadísticas reales acerca de la prevalencia de MHO, pues no existe un consenso en su definición, pues varía el diagnóstico según el criterio utilizado por cada profesional. Según la clasificación NHANES III, la prevalencia de MHO varió entre 47 % cuando se clasificó basándose en la ausencia del síndrome metabólico (ms); según lo definido por los criterios ATP III, 32% basado en sensibilidad a la insulina (usando el punto de corte HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) de 2.5, y 10 % si se clasifica basán-

dose en la ausencia de todos los componentes del ms. Mientras que en el Proyecto BioShare-UE, la prevalencia estandarizada por edad en obeso metabólicamente sano fue del 12 %.

Ziyi Zhou et al. (17) muestran en su investigación, que en comparación con las personas que no eran obesas al inicio del estudio, las que tenían obesidad metabólicamente sana tenían tasas más altas de insuficiencia cardíaca y enfermedad respiratoria más altas, mientras que en el estudio de Opio et al. (18) se pudo ver que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumentó alrededor del 20 % en grupos metabólicamente sanos con sobrepeso en comparación con un grupo de referencia con peso normal metabólicamente saludable.

Lonardo et al. (19) muestran que MHO es un fenotipo complejo con riesgos intermedios entre individuos metabólicamente sanos con peso normal (NWMH) y pacientes obesos y metabólicamente enfermos. También Schulze (53) hace hincapié en que la ausencia del síndrome metabólico en la obesidad se ha utilizado más comúnmente para definir MHO. Aunque se han considerado varias definiciones, la mayoría de los estudios incluyen medidas de presión arterial, triglicéridos, colesterol HDL y glucosa plasmática.

Para Osadnik et al. (20), ser metabólicamente sanos puede implicar que la composición de la dieta, como factor independiente, juega un papel fundamental en el aumento del riesgo metabólico. Se debe ofrecer asesoramiento dietético profesional a todos los pacientes metabólicamente enfermos, independientemente de su estado de masa corporal.

Por otro lado, con escasas excepciones, la mayoría de estudios coinciden en que el fenotipo MHO se asocia a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 a largo plazo; en conclusión, los sujetos MHO representan un fenotipo emergente cuyo riesgo cardiovascular parece ser, al menos, intermedio entre otras personas obesas, comparadas con los sujetos, y tienen un incremento del riesgo de mortalidad a largo plazo, por lo que no podría apoyarse el concepto de patrones saludables de incremento de peso. De momento, los clínicos deberían ser reacios a tranquilizar a sus pacientes obesos metabólicamente saludables, dado que existen datos que sugieren un incremento de la mortalidad cardiovascular y total en esta población. Por tanto, dado que no existen evidencias firmes que apoyen que la ganancia de peso no se asocia a complicaciones cardiometabólicas, es importante prevenir el aumento de peso y monitorizar los factores de riesgo en la población con sobrepeso u obesidad

Peso normal metabólicamente obeso

Estos individuos representan un subgrupo de pacientes que se caracterizan por tener los mismos factores de riesgo cardiovascular que los pacientes obesos a pesar de su normopeso (4).

Presentan perfiles metabólicos enfermos sin obesidad, tienen mayor nivel plasmático de citoquinas proinflamatorias y mayor predisposición a padecer de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar que los metabólicamente sanos, independientemente de su IMC (4,39,41).

Esta condición es infradiagnosticada en la práctica clínica, pues no se ha prestado atención a estos individuos en relación con la prevención de enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad, ya que los pacientes pueden presentar un IMC normal (23, 24). Identificar de forma temprana este fenotipo es importante para promover cambios a nivel del estilo de vida y tratamiento, si fuera el caso; hay un número elevado de pacientes que no son diagnosticados (4).

En el trabajo de Kułaga et al. (25) se observa que la hipertensión primaria se asocia a la alteración de la composición corporal por el aumento del depósito de grasa visceral, maduración biológica acelerada, anomalías metabólicas típicas del síndrome metabólico y aumento del impulso adrenérgico, que constituye el fenotipo intermedio de la hipertensión primaria ($p= 0.000$; OR 2,3). Garg et al. (26) ponen énfasis en que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta con el exceso de tejido adiposo, pues este provoca anomalías cardiovasculares a través de la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina.

Según Kapoor et al. (27), los trastornos cardiometabólicos se observan con frecuencia entre las personas que tienen obesidad medida por el índice de masa corporal (IMC) y tienen peso normal y son metabólicamente obesos; el perfil cardiometabólico y la diabetes tipo 2 están relacionados ($p=0,000$). En el trabajo de Rashidmayvan et al. (28) se pudo conocer que el patrón dietético se asoció con presencia de patologías cardíacas en pacientes de peso normal con síndrome metabólico (OR=1,34; $p=0,009$).

Obesidad de peso normal

La obesidad de peso normal tiene varias definiciones; una de ellas es el hecho de tener un peso normal (IMC normal) con exceso de grasa corporal, pero no hay un consenso en cuanto al porcentaje; sin embargo, se maneja con un porcentaje superior al 30 %.

Estudios sugieren que la inflamación crónica puede llevar al aumento de la adiposidad y contribuir a la aparición de efectos cardiometabólicos en este fenotipo, dado que las citoquinas proinflamatorias pueden contribuir en enfermedades metabólicas (31). No se ha desarrollado criterios para diagnosticar este tipo de obesidad; a consecuencia de tener peso normal, estos pacientes son infradiagnosticados, ya que no se toman medidas de prevención hasta que desarrollan patologías metabólicas graves (32).

El trabajo Coelho et al. (33) mostró que los individuos con obesidad de peso normal mostraron mayores riesgos para el aumento de los niveles de glucosa en sangre, aumento de la circunferencia de la cintura; también hubo un mayor riesgo de aumento de la presión arterial; es decir que las personas obesas con peso normal tienen una relación de riesgo de síndrome metabólico similar a las personas con individuos de peso normal designados por el IMC (RR, 1,87; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,36-2,57; RR, 1,61; IC del 95 %, 1,29-2,03), tanto para la prevención como para el control de la obesidad.

Así mismo, Maitiniyazi et al. (34) mostraron que este tipo de obesidad se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndrome metabólico, disfunción cardiometabólica y con una mayor mortalidad (OR = 0.653, 95% CI = 0.505~0.843), pues mencionan que el porcentaje de grasa corporal y el área de grasa visceral se correlacionaron significativamente de manera negativa.

Otros autores, como Kapoor et al. (35), revisaron la evidencia disponible hasta el momento sobre obesidad de peso normal y pudieron conocer que es un problema común de salud pública y puede ser frecuente en hasta un tercio de las personas de ciertas etnias asiáticas. Está surgiendo literatura sobre su fisiopatología y asociación con enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia. Más recientemente, la obesidad con peso normal también se identificó como un fuerte predictor independiente de mortalidad cardiovascular, sin embargo, se carece particularmente de evidencia sobre su manejo adecuado.

Mientras que el trabajo de Sun et al. (36) mostró que la obesidad central con peso normal se asoció con un mayor riesgo de todas las causas, enfermedades cardiovasculares y mortalidad por cáncer en comparación con el peso normal sin obesidad central (hazard ratio, 1.25; 95 % CI, 1.05-1.46). También Rodríguez et al. (37) en su publicación determinaron que la obesidad de peso normal está asociada con la disfunción cardiometabólica (OR = 3.10), y se conoció como dato extra que hay una alta prevalencia de este fenotipo en adultos jóvenes latinoamericanos y esta condición se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, presión arterial alta, HDL-C bajo, obesidad abdominal alta y fuerza muscular baja en los primeros años de vida.

Obesidad sarcopénica

La sarcopenia se define como un trastorno músculo esquelético de carácter progresivo, asociada a un incremento de caídas, fracturas, discapacidad física, entre otras (38). La obesidad sarcopénica nace de la combinación de la masa muscular esquelética o magra baja y una elevación de la masa grasa o exceso de adiposidad (4,38).

Comúnmente presente en adultos mayores debido al aumento de la masa grasa y la pérdida de la masa muscular, más un balance energético positivo que provoca incremento de peso y adultos jóvenes que presentan enfermedades agudas o crónicas. No existe una definición específica, y varios estudios han demostrado que este fenotipo aumenta el riesgo de alteraciones metabólicas. (4,39). En otras poblaciones se asocia a efectos negativos relacionados con la movilidad, tales como dificultad para caminar, dificultar para subir escaleras y disminución de la velocidad al caminar (40).

En el estudio de Oliveira et al. (41) se observa que la prevalencia de la obesidad sarcopénica difiere según el método diagnóstico elegido y/o la población estudiada. La prevalencia de sarcopenia y sarcopenia severa fue de 14,5 y 3,6 %, respectivamente. Mientras que el trabajo de Seo (42) mostró que la circunferencia abdominal de un solo corte puede proporcionar información de grasa visceral, siendo un índice confiable de sarcopenia y obesidad sarcopénica.

Para Atkins et al. (43) la sarcopenia con la obesidad pueden actuar juntas para aumentar su efecto sobre los trastornos metabólicos, las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. Así mismo, Park et al. (44) mostraron en su estudio que las personas con sobrepeso y obesos sarcopénicos

tienen un mayor riesgo general de desarrollar componentes del síndrome metabólico que las personas normales ($p < 0.005$).

El trabajo de Choi et al. (45) muestra que la creciente evidencia ha demostrado que la obesidad sarcopénica se asocia con un deterioro funcional acelerado y un mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas y mortalidad ($p = 0,000$). Liu et al. (46) dejaron ver en su estudio que el riesgo atenuado de sarcopenia dependía de una mayor masa y fuerza muscular, por lo que se necesita mayor investigación para unificar el diagnóstico de este fenotipo.

Con base en los artículos revisados se evidencia la importancia de conocer la clasificación fenotípica de la obesidad, pues este tipo de clasificación se puede aplicaren los planes de cuidado diario de los pacientes en conjunto con disciplinas como la nutrigenómica, que ayuda a realizar una previsión de riesgos al identificar grupos con mayor riesgo genético de obesidad, y a su vez, identificar patologías asociadas y complicaciones que pueden ser metabólicas o cardiovasculares, de modo que se puedan tomar medidas preventivas a tiempo. También en tratamientos personalizados se pueden mejorar la efectividad de las intervenciones mediante el uso de fármacos y terapias que se dirigidos específicamente a los mecanismos subyacentes que causan la obesidad en cada individuo.

CONCLUSIÓN

En esta revisión se pudieron describir los fenotipos metabólicos, partiendo del índice de masa corporal (IMC) más el síndrome metabólico mediante sus criterios descritos por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) según varios autores. Se evidencio también que cada fenotipo tiene características particulares en cuanto a detección y presentación en la composición corporal, no obstante, se asocian al desarrollo inminente de síndrome metabólico, enfermedades cardiacas y diabetes tipo 2.

Tras analizar la bibliografía revisada se puede recomendar el tratamiento de la obesidad en base a los fenotipos de la misma y no solo al uso de medidas tradicionales, usadas aún en los modelos de salud del sistema público y privado; pues puede ayudar a conocer la fisiopatología de la obesidad en cada paciente, la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad caso por caso, y

a adaptar el tratamiento para satisfacer las necesidades individuales y mejorar los resultados de salud a largo plazo y evitar los riesgos asociados a la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk- a narrative review. *Int J Obes.* 2021;45(10):41-55. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-021-00858-7>
2. Ni S, Jia M, Wang X, Hong Y, Zhao X, Zhang L, et al. Associations of eating speed with fat distribution and body shape vary in different age groups and obesity status. *Nutr Metab.* 2022;19(1):63-78. <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-022-00698-w>.
3. Suárez Carmona W, Sánchez Oliver A, González Jurado J. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017;44(3):226-33. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>
4. Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018 febrero;48(23):6-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.020>
5. Pujia R, Tarsitano MG, Arturi F, De Lorenzo A, Lenzi A, Pujia A, et al. Advances in Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review. *Front Nutr.* 2022;9(3):80-98. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.804719>
6. Haim A, Daniel S, Hershkovitz E, Goldbart AD, Tarasiuk A. Obstructive sleep apnea and metabolic disorders in morbidly obese adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(12):3983-90. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25652>
7. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022 febrero;23(2):120-33. <http://dx.doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
8. Fernando CN, Gabriela CN. Identificación del fenotipo ahorrador para la personalización del manejo del sobrepeso y la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2022;33(2):154-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.03.006/>.
9. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151(1):11-21. http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.

10. Marcum JA. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(4):338-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s13668-020-00327-z>.
11. De Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P. et al. Why primary obesity is a disease?. *J Transl Med.* 2019; 17(2): 169-198. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y>
12. Brandão I, Martins MJ, Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity—Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites.* 2020;10(2):48. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo10020048>.
13. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2020;64(10):1043-51. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2010.114>.
14. Doustmohamadian S, Hosseinpanah F, Momeni M. Are abdominal obese metabolically healthy phenotype a benign condition? Protocol for a systematic review. *Int J Prev Med.* 2022;13(1):36. http://dx.doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_392_20.
15. Kouvari M, M. D’Cunha N, Tsiampalis T, Zec M, Sergi D, Travica N, et al. Metabolically Healthy Overweight and Obesity, Transition to Metabolically Unhealthy Status and Cognitive Function: Results from the Framingham Offspring Study. *Nutrients.* 2023;15(5):1289. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15051289>
16. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep.* 2020;9(2):109-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>.
17. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, Gill JMR, Welsh P, Celis-Morales C, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetología.* 2021;64(9):1963-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05484-6>.
18. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13127>.
19. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol.* 2020;19(4):359-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohp.2020.03.001>.

20. Osadnik K, Osadnik T, Lonnie M, Lejawa M, Reguła R, Fronczek M, et al. Metabolically healthy obese and metabolic syndrome of the lean: the importance of diet quality. Analysis of MAGNETIC cohort. *Nutr J*. 2020;19(1):19. <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-020-00532-0>.
21. Karimi S, Pasdar Y, Hamzeh B, Ayenehpour A, Heydarpour F, Goudarzi F. Obesity phenotypes related to musculoskeletal disorders; a cross-sectional study from RaNCD cohort. *Arch Public Health*. 2022;80(1):185. <http://dx.doi.org/10.1186/s13690-022-00947-7>.
22. Kim NH, Kim KJ, Choi J, Kim SG. Metabolically unhealthy individuals, either with obesity or not, have a higher risk of critical coronavirus disease 2019 outcomes than metabolically healthy individuals without obesity. *Metabolism*. 2022;12(8):154894. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154894>.
23. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetología*. 2019;62(4):558-66. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4787-8>.
24. Pluta W, Dudzińska W, Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW) - Review of Diagnostic Criteria. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):624. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19020624>.
25. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):825-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>.
26. Garg M, Mohale S. Prevalence of Metabolic Obesity Normal Weight (MONW) in Cardiovascular Disease Patients - A Hospital-Based Case Control Study. *J Evol Med Dent Sci*. 2020;9:2427-31. <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/2020/528>.
27. Kapoor N, Lotfaliany M, Sathish T, Thankappan KR, Thomas N, Furler J, Oldenburg B, Tapp RJ. Prevalence of normal weight obesity and its associated cardio-metabolic risk factors - Results from the baseline data of the Kerala Diabetes Prevention Program (KDPP). *PLoS One*. 2020;15(8): 234-267. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237974>.
28. Rashidmayvan M, Sharifan P, Darroudi S, Saffar Soflaei S, Salaribaghoonabad R, Safari N, et al. Association between dietary patterns and body composition in normal-weight subjects with metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):735-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s40200-022-01043-x>.

29. Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, Kelishadi R, Mohammadpoor Nami S, Heidari-Beni M, et al. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2022;13:857930. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.857930>.
30. De Lorenzo A, Pellegrini M, Gualtieri P, Itani L, El Ghoch M, Di Renzo L. The Risk of Sarcopenia among Adults with Normal-Weight Obesity in a Nutritional Management Setting. *Nutrients.* 2022;14(24):5295. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14245295>.
31. Mohammadian Khonsari N, Baygi F, Tabatabaei-Malazy O, Mohammadpoor Nami S, Ehsani A, Asadi S, et al. Association of normal weight obesity phenotype with inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1044178. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1044178>.
32. Pluta W, Dudzińska W, Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW) - Review of Diagnostic Criteria. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):624. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19020624>.
33. Coelho CCN da S, Bragança MLBM, de Oliveira BR, Bettiol H, Barbieri MA, Cardoso VC, et al. Incidence of metabolic syndrome in adults with healthy weight, normal weight obesity, and overweight/obesity. *Nutrition.* 2021;85:111134. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.857930>.
34. Maitiniyazi G, Chen Y, Qiu YY, Xie ZX, He JY, Xia SF. Characteristics of Body Composition and Lifestyle in Chinese University Students with Normal-Weight Obesity: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021;14:3427-36. <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S325115>
35. Kapoor N, Furler J, Paul TV, Thomas N, Oldenburg B. Normal Weight Obesity: An Underrecognized Problem in Individuals of South Asian Descent. *Clin Ther.* 2019;41(8):1638-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.016>.
36. Sun Y, Liu B, Snetselaar LG, Wallace RB, Caan BJ, Rohan TE, et al. Association of Normal-Weight Central Obesity With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):e197337. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.7337>.
37. Correa-Rodríguez M, González-Ruíz K, Rincón-Pabón D, Izquierdo M, García-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, et al. Normal-Weight Obesity Is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Young Adults. *Nutrients.* 2020;12(4):1106. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237974>.

38. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
39. Dowling L, Duseja A, Vilaca T, Walsh JS, Goljanek-Whysall K. MicroRNAs in obesity, sarcopenia, and commonalities for sarcopenic obesity: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):68-85. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12878>
40. Godziuk K, Prado CM, Woodhouse LJ, Forhan M. Prevalence of sarcopenic obesity in adults with end-stage knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(12):1735-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.05.026>.
41. Oliveira TM de, Roriz AKC, Barreto-Medeiros JM, Ferreira AJF, Ramos L. Sarcopenic obesity in community-dwelling older women, determined by different diagnostic methods. *Nutr Hosp*. 2019;36(6):1267-72. <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02593>.
42. Seo HS, Lee H, Kim S, Lee SK, Lee KY, Kim NH, et al. Paravertebral Muscles as Indexes of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Comparison With Imaging and Muscle Function Indexes and Impact on Cardiovascular and Metabolic Disorders. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(6):1596-606. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.22934>.
43. Atkins JL, Wannamethee SG. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutr*. 2020;124(10):1102-13. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114520002172>.
44. Park H, Jun S, Lee HA, Kim HS, Hong YS, Park H. The Effect of Childhood Obesity or Sarcopenic Obesity on Metabolic Syndrome Risk in Adolescence: The Ewha Birth and Growth Study. *Metabolites*. 2023;13(1):133. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo13010133>.
45. Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Front Endocrinol*. 2020;11:332. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00332>
46. Liu C, Wong PY, Chung YL, Chow SKH, Cheung WH, Law SW, et al. Deciphering the «obesity paradox» in the elderly: A systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2023;24(2):e13534. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13534>.