https://doi.org/10.62999/x1cpnh24

Obesidad: definición, factores de riesgo, patologías asociadas y mecanismos de daño molecular

Obesity: definition, risk factors, associated pathologies and molecular damage mechanisms

Carlos Carvajal Carvajal[1]; https://orcid.org/0009-0000-3700-9031

1. Microbiólogo. Correo electrónico: ccarvajal313@yahoo.com

Recibido 04 de setiembre de 2024 • Aceptado 10 de diciembre de 2024

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial, en la que un incremento en la grasa corporal promueve la disfunción del tejido adiposo. La causa primaria de la obesidad es un desbalance entre la toma de energía y su consumo, resultando en la acumulación inicial de grasa en el tejido adiposo blanco y la acumulación subsecuente en otros tejidos (sitios ectópicos). Esta acumulación de grasa produce una disfunción en los tejidos, contribuyendo al desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad, como la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la disfunción hepática y el cáncer. Además, la distribución central de la grasa alrededor de los órganos internos genera un riesgo mayor de complicaciones metabólicas e inflamación.

El desarrollo de esta enfermedad, considerada como una epidemia mundial, involucra una combinación de predisposición genética con factores ambientales, donde una base genética única e individual interactúa con ambientes obesogénicos. En este proceso, dos poblaciones neuronales desempeñan un papel fundamental: las neuronas anorexigénicas POMC y las neuronas orexigénicas AgRP/NPY; estas participan en la regulación del balance energético y contribuyen a regular el hambre y la saciedad. Por esa razón, se deben tener presente al momento de analizar esta patología.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de la obesidad en los últimos años se ha incrementado de manera importante entre los adultos y los adolescentes; por lo que se aconseja que los gobiernos apliquen las intervenciones necesarias para hacer frente a esta enfermedad y así reducir su impacto en la población.

Palabras clave: Obesidad, Manejo de la Obesidad, Paradoja de la Obesidad, Obesidad Metabólica.

ABSTRACT

Obesity is a chronic, progressive and multifactorial disease, in which an increase in body fat promotes adipose tissue dysfunction. The primary cause of obesity is an imbalance between energy intake and expenditure, resulting in initial fat accumulation in white adipose tissue and subsequent accumulation in other tissues (ectopic sites). This accumulation of fat produces tissues dysfunction, contributing to the development of comorbidities associated with obesity, such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension, liver dysfunction and cancer. Additionally, the central distribution of fat around internal organs creates a higher risk of metabolic complications and inflammation.

The development of this disease, considered a global epidemic, involves a combination of genetic predisposition and environmental factors, where a unique and individual genetic basis interacts with obesogenic environments. In this process, two neuronal populations play a fundamental role: the anorexigenic POMC neurons and the orexigenic AgRP/NPY neurons. These participate in the regulation of energy balance and contribute to regulating hunger and satiety. For this reason, they must be considered in the analysis of this pathology.

According to the World Health Organization (WHO), the incidence of obesity in recent years has increased significantly among adults and adolescents. Therefore, it is advised that governments apply the necessary interventions to face this disease and thus reduce its impact on the population.

Keywords: Obesity, Obesity Management, Obesity Metabolically, Obesity Paradox.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, que puede desarrollarse por múltiples factores. Esta compleja enfermedad tiene gran relevancia en la actualidad, debido a que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial (1).

De acuerdo con la OMS, desde 1990 la prevalencia de la obesidad se ha duplicado de manera significativa entre los adultos de todo el mundo y se ha cuatriplicado entre los adolescentes (2); además, se estima que para el año 2025 el 18 % de los hombres y el 21 % de las mujeres estarán afectados por esta enfermedad, mientras que el 40 % de la población global tendrá sobrepeso (3,4).

A nivel económico, la obesidad involucra costos directos e indirectos, incluyendo gastos médicos, desempleo y una baja productividad socioeconómica. Aunado a ello, están las cargas económicas y sociales de otras enfermedades crónicas, cuya aparición es promovida por la obesidad.

Por lo anterior, resulta indispensable conocer con mayor detalle esta enfermedad, para así poder establecer las medidas necesarias para atenuar su aparición.

GENERALIDADES DE LA OBESIDAD

La obesidad se define como una enfermedad crónica causada por un exceso de acumulación de grasa, que representa un riesgo para la salud (2).

Más allá de una simple acumulación de grasa, esta enfermedad constituye una disfunción homeostática molecular y celular sistémica, que impacta todos los sistemas del organismo. Es un desbalance complejo en muchos tipos celulares, incluyendo adipocitos, hepatocitos y miocitos, que puede conllevar a diversos resultados clínicos.

Desde un punto de vista general, esta enfermedad puede verse como un desbalance energético, entre la entrada de energía (ingesta de alimentos) y su consumo. En este caso, predomina la entrada de energía por encima del gasto energético, ocasionando el almacenamiento progresivo de grasa en el cuerpo.

Para analizar este desbalance, es importante considerar los mecanismos que controlan la entrada de energía (regulación del apetito/hambre y saciedad) y el gasto de energía.

Mecanismos neuronales del hambre y de la saciedad

Diversas poblaciones de neuronas, distribuidas a través del cerebro, afectan la capacidad de la ingesta de alimentos. En el hipotálamo hay áreas específicas que controlan el comportamiento de la alimentación; específicamente, dentro del núcleo arqueado hay dos tipos de neuronas consideradas como las principales células en el control de la alimentación: las neuronas POMC (anorexigénicas, que promueven la saciedad) y las neuronas AgRP/NPY (orexigénicas, que promueven el apetito o el hambre) (5).

A estas dos neuronas se les considera de primer orden, pues reciben señales desde órganos periféricos y de otras partes del sistema nervioso central y generan señales a distintas partes del cerebro, que en última instancia producen la sensación consciente de hambre (apetito) o de saciedad. A las neuronas que reciben señales o que están bajo el control de las neuronas POMC y AgRP/NPY se les considera neuronas de segundo orden.

Además de los tipos celulares ubicados en los diferentes órganos (intestino, tejido adiposo, estómago y otros), se encuentran diversos neurotransmisores y hormonas que median las señales generadas, destacando los siguientes: insulina, leptina, α-MSH, NPY, AgRP, incretinas (GLP-1, GIP), grelina, NPY, colecistoquinina, neurotensina y amilina. La mayoría de estos mensajeros son anorexigénicos, a excepción de la grelina, que es de los pocos transmisores que son orexigénicos (6).

En el caso de las hormonas, cabe resaltar el papel de la insulina, la leptina y la grelina. Las dos primeras activan a las neuronas POMC e inhiben a las neuronas AgRP/NPY. La insulina, por su parte, aumenta su nivel en situaciones de abundancia de nutrientes (posprandialmente) y genera un mensaje de saciedad, de no comer más. La grelina, por otro lado, producida por el estómago y aumentada en situaciones de ayuno, activa a las neuronas AgRP/NPY, generando un mensaje de hambre (7).

ALIMENTACIÓN HEDONISTA

De lo anterior es notorio que existe un control que busca estimular el apetito en ausencia de alimentación o generar saciedad después de la ingesta de alimentos. En principio la regulación se cumple, de manera que solo se ingiere comida cuando es necesario (ante la sensación de hambre). Sin embargo, este control puede ser quebrado o vencido de manera fácil con regularidad. El resultado es la ingesta de alimento, aunque exista saciedad, ocasionando a largo plazo la acumulación de grasa, el sobrepeso y luego la obesidad.

En este punto es importante señalar que existen dos tipos de alimentación: la fisiológica, que responde a las necesidades del organismo (solo se ingiere lo necesario para sostener las funciones vitales o la vida), y la hedonista, donde la ingesta de comida no responde a ninguna necesidad fisiológica, sino que más bien se da por placer; esta alimentación ocurre cuando la persona está saciada (no tiene hambre) y se le presenta una comida que le gusta mucho. El resultado es su ingesta, por el mero hecho de la sensación placentera que genera (7).

Adicionalmente, hay neuronas de segundo orden que promueven el apetito (neuronas MHC) y que envían proyecciones a áreas de la recompensa (núcleo accumbens y VTA). De tal modo, la activación de estas neuronas puede promover la búsqueda de alimento, asociándola a una recompensa o placer (8).

Gestión en Salud y Seguridad Social • ISSN: 2215-6216 • Vol. 3 (1): e209, Enero-Diciembre, 2024
(Publicado Dic. 19, 2024)

CC BY NC SA

FACTORES DE RIESGO

Dado el carácter multifactorial de la obesidad, existe una gran cantidad de factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo. Entre estos se pueden citar: los patrones de alimentación no saludable, la vida sedentaria o la falta de actividad física (9), la disminución del período de sueño (10), el estrés (11), los desórdenes psicológicos y los problemas de salud mental (depresión y ansiedad), la susceptibilidad génica, la nutrición materna no adecuada (factores prenatales), la alteración de la microbiota intestinal (12) y factores sociales y económicos (13).

Los estudios sugieren que los vecindarios con menor ingreso y las poblaciones minoritarias tienen menos negocios ofreciendo comida saludable, y cuentan con más establecimientos de comida rápida. En otras palabras, tienen mayor probabilidad de tener abundantes fuentes de comida que promueven la alimentación no sana. Asimismo, los individuos de los grupos socioeconómicos más bajos poseen una menor probabilidad de tener una dieta saludable que aquellos pertenecientes a los grupos socioeconómicos altos y medios. Los alimentos de bajo costo son altamente procesados, compuestos de granos refinados con azúcares y grasas adicionadas y de buen sabor ("palatable"). Tales alimentos combinan bajo costo con alta densidad energética y alto valor de recompensa, y son fácilmente disponibles en las áreas marginales (*underserved areas*) y tienden a ser escogidos de preferencia por los grupos de bajos ingresos. El consumo excesivo de tales alimentos se asocia a tasas elevadas de obesidad (13).

Por otro lado, la obesidad se asocia a una reducción de la actividad física a causa de la dispersión urbana, pues se crean ambientes dependientes del automóvil o del transporte motorizado para acceder a diferentes destinos (trabajo, escuela, tiendas, etc.).

Aunado a ello, el surgimiento reciente y la difusión de la disponibilidad de actividades de ocio basadas en la pantalla (televisión, computadora y videojuegos) ha contribuido a la obesidad, pues implica dedicarle un mayor tiempo al ocio sedentario (14).

De igual forma, el estrés ha sido un factor propicio para la obesidad, ya que este genera una preferencia hacia los "alimentos confortables", que parecen disminuir la sensación de estrés y de ansiedad. Esto puede promover la ingesta subsiguiente de comidas placenteras cuando la persona no se siente bien emocionalmente, a causa de alguna situación no agradable o estresante. Es decir, se produce una asociación de "sentirse estresado" y "sentirse mejor" después de ingerir un alimento confortable. Esto puede ser un enlace crítico entre los agentes estresantes y la obesidad inducida por la alimentación. Una vez que la alimentación inducida por el estrés llega a ser habitual, la ingesta de alimentos confortables puede llegar a ser un reflejo. El alivio de una sensación ocasional del estrés comiendo algo placentero no causa la obesidad. No obstante, si el alivio de esta situación no placentera de la vida es habitualmente la ingesta de estos alimentos, entonces sí puede llevar a la obesidad. Adicional a eso, el estrés aumenta el nivel de cortisol, lo cual promueve la adiposidad, pues incrementa el apetito, especialmente de alimentos confortables (15,16)

Incluso la obesidad se promueve a sí misma, ocasionando resistencia a la leptina, una adiponectina anorexigénica cuyo principal sitio de acción es el cerebro. De ese modo esta enfermedad reduce la acción de saciedad de esta hormona, favoreciendo la ingesta de alimentos (17).

FACTORES GENÉTICOS

Se han efectuado estudios genéticos de asociación (GWAS, del inglés "*genome-wide association studies*") para identificar variantes génicas que incrementan la susceptibilidad a la obesidad. A la fecha, se han encontrado cerca de 140 de estos genes de susceptibilidad (18). No obstante, a pesar de haberse identificado muchos de estos genes, hay un consenso de que su contribución a la obesidad es poca (19).

El débil poder predictivo de los alelos implicados por GWAS en la obesidad ha llevado a postular que esta podría producirse por la interacción entre los alelos que predisponen a la obesidad y el ambiente. Entonces, en presencia de alelos obesogénicos y de un ambiente igualmente obesogénico (considerando nutrientes, duración del sueño, cantidad de actividad física, comportamiento sedentario, estrés, fumado, consumo de alcohol y depresión), es más probable que se desarrolle la obesidad. De esta manera los genes determinarían nuestro potencial para llegar a ser obesos, pero el ambiente determinaría el resultado (20).

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD

La obesidad favorece la aparición de diversas patologías, que abarcan casi todos los sistemas del cuerpo: cardiovascular, gastrointestinal, endocrino, genitourinario, pulmonar, músculo-esquelético, reproductivo, mental y/o psicológico, inmune y de la piel. Se pueden citar, entre otras: infarto al miocardio, falla cardiaca, hipertensión, embolismo pulmonar, enfermedad del hígado graso no alcohólico, diabetes mellitus tipo 2, síndrome del ovario poliquístico, enfermedad renal crónica, disfunción eréctil, piedras en los riñones, asma, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, osteoartritis, dolor de pie, desórdenes en los cartílagos y tendones, desórdenes menstruales, defectos del nacimiento, infertilidad, demencia, depresión, celulitis, estrías, hiperpigmentación, acantosis nigricans, linfoedema y alteración de la integridad del tejido linfoide. Además, ciertas formas de cáncer están incrementadas en las personas obesas o con sobrepeso; en los hombres se citan el cáncer de colon, recto y próstata, y en las mujeres el de seno, endometrial y de vesícula biliar (21).

Adicionalmente, los niños y adolescentes obesos pueden experimentar secuelas psicosociales, incluyendo depresión, "bullying", aislamiento social, autoestima disminuida, problemas de comportamiento, insatisfacción con la imagen

CC BY NC SA

corporal y una calidad de vida reducida. La insatisfacción con la imagen corporal, a su vez, puede conllevar a desórdenes mentales o de la alimentación, tales como depresión, anorexia nerviosa o bulimia, entre otros (22).

MECANISMO MOLECULAR DE DAÑO

Todo el daño causado por la obesidad parece originarse en el mal funcionamiento del tejido adiposo (adiposopatía), producto de la acumulación excesiva de grasa dentro del adipocito.

Y es que la obesidad es un estado metabólico generado por la expansión del tejido adiposo (TA), que puede ocurrir por un aumento en el número de adipocitos (hiperplasia) y/o por un aumento de su tamaño celular (hipertrofia).

Tanto la hiperplasia como la hipertrofia del TA dependen y varían con la edad, con una hiperplasia e hipertrofia rápidas durante los dos primeros años de vida y la adolescencia (12 a 18 años) y una relativa estabilización de la hiperplasia en la vida adulta. De tal forma, la obesidad infantil se caracteriza por una hiperplasia acelerada, que casi dobla el número de adipocitos comparado con su contraparte de peso normal.

En un estado de peso normal, el número de adipocitos alcanza un máximo en la pubertad y se estabiliza en el adulto. En el estado adulto hay un descenso gradual del potencial de hiperplasia del TA, llegando a predominar la hipertrofia, especialmente en los depósitos grasos viscerales (3).

Cabe resaltar que la hiperplasia del TA se presenta según el tipo de depósito; por ejemplo, el depósito de grasa intraabdominal inguinal ocurre casi exclusivamente por hipertrofia del adipocito (3). En un estado normal, el adipocito hipertrófico por acumulación de grasa alcanza un límite que promueve la generación de nuevos adipocitos (hiperplasia) para acumular el exceso de grasa. En contraste, la obesidad con adipocitos con una hipertrofia en exceso se caracteriza por una hiperplasia reducida. En este caso, la capacidad de acumular grasa por parte del adipocito disminuye y la grasa se acumula en tejidos no adiposos: pericardio, hígado, músculo, riñón y páncreas, así como en el depósito visceral, constituyendo una deposición ectópica de grasa, que se considera patológica. El aumento de ácidos grasos en estos tejidos lleva a la formación de productos tóxicos, como ceramidas y diacilglicerol, que en última instancia producen disfunción en estos tejidos y órganos (17).

La acumulación progresiva de grasa en el adipocito lleva a una hipertrofia anormal, que da lugar a un adipocito disfuncional, caracterizado por una mayor secreción de factores proinflamatorios y una menor secreción de factores antiinflamatorios, además de una menor secreción de adiponectina y una mayor secreción de leptina. También genera una acumulación anormal de macrófagos inflamatorios en el TA, que contribuye a un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, que se propaga progresivamente a otros órganos y tejidos (músculo, hígado, riñón, páncreas, etc.).

De tal manera, el estado proinflamatorio se caracteriza por niveles aumentados de leptina, TNF-α, IL-1β, IL-6, ácidos grasos (por una incrementada lipólisis del tejido adiposo) y MCP-1, así como por niveles reducidos de adiponectina (23). Este perfil promueve la inflamación y la resistencia a la insulina, lo que propicia una mayor lipólisis y, por ende, un mayor nivel de ácidos grasos circulantes (AGL), con una mayor acumulación ectópica de grasa. Esta acumulación ectópica genera más daño y disfuncionalidad en los órganos y tejidos afectados. Entonces, la obesidad se caracteriza por un estado proinflamatorio crónico subclínico generalizado, que promueve la insulinorresistencia y el daño a diferentes órganos.

En general, son diversos los factores que promueven y sostienen el proceso inflamatorio en el marco de la obesidad, a saber: hipertrofia adipocítica, muerte adipocítica, hipoxia del TA, fibrosis, disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, niveles aumentados de AGL, microbioma alterada y estrés oxidativo. Los factores no son mutuamente excluyentes y talvez se necesite la presencia de varios para iniciar y sostener la inflamación crónica del TA, característica de la obesidad.

Un actor importante en ese proceso inflamatorio son los macrófagos, que se acumulan en los órganos afectados y promueven el proceso inflamatorio. Inicialmente, estos son atraídos por factores quimiotácticos (MCP-1) y activados *in situ* hasta un estado proinflamatorio, en el que generan factores proinflamatorios, contribuyendo a la inflamación crónica subclínica.

DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

El tejido adiposo blanco se divide en subcutáneo (SAT) y visceral (VAT). El SAT comprende cerca del 90 % del tejido y se ubica debajo de la piel; el 10 % restante es de VAT y se ubica en la cavidad abdominal (3).

Como ya se mencionó, no es la simple acumulación de grasa lo que genera el daño asociado a la obesidad, sino que es la distribución de la grasa acumulada. La distribución central de la grasa alrededor de los órganos internos (grasa visceral) está asociada con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas e inflamación. A la vez, la grasa visceral representa un mayor riesgo de enfermedades asociadas; de hecho, existe una relación entre las comorbilidades asociadas a la obesidad y la obesidad visceral.

La grasa visceral es metabólicamente muy activa y libera ácidos grasos libres de forma constante dentro de la circulación portal (24). Además, libera cantidades crecientes de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF-α, PAI y otras) (25).

El SAT, por su parte, es el depósito más seguro y recibe en primera instancia la grasa; de manera que la deposición de grasa visceral ocurre cuando la capacidad del SAT se ha excedido.

En general, el SAT es más ávido para almacenar grasa, mientras que el VAT libera más fácilmente ácidos grasos (26). Los adipocitos del VAT son más resistentes a los efectos

Gestión en Salud y Seguridad Social • ISSN: 2215-6216 • Vol. 3 (1): e209, Enero-Diciembre, 2024
(Publicado Dic. 19, 2024)

CC BY NC SA

antilipolíticos de la insulina, aunque la razón de esta resistencia se desconoce a ciencia cierta (27).

Con base en lo anterior, es claro que la obesidad no es solo un problema cosmético-estético, es una enfermedad en sí misma, que antecede o, incluso, constituye un factor etiológico de diversas patologías crónicas. En ese sentido, se debe considerar que en las poblaciones donde la obesidad tiene una alta prevalencia, el riesgo de morbilidad y mortalidad por un amplio número de enfermedades es mayor (28).

MEDIDAS PREVENTIVAS

De acuerdo con la OMS, ya se han establecido cuáles son las intervenciones basadas en la evidencia que deben implementar los gobiernos para hacer frente a la obesidad; siendo las más recomendadas las siguientes (29):

- Medidas para fomentar las prácticas saludables desde el primer día, como la promoción, la protección y el apoyo para la lactancia materna.
- Legislación sobre las prácticas perjudiciales de comercialización de alimentos y bebidas a los niños.
- Políticas aplicables a la alimentación y la nutrición en las escuelas, que incluyan, por ejemplo, iniciativas para regular la venta de productos ricos en grasas, sal y azúcares en la cercanía de los centros educativos.
- Políticas fiscales y de precios para fomentar la alimentación saludable.
- Políticas sobre el etiquetado nutricional.
- Campañas de sensibilización y formación para la población relativas al ejercicio y la alimentación saludable.
- Normas aplicables a la actividad física en las escuelas.
- Integración de los servicios de prevención y control de la obesidad en la atención primaria.

CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad crónica causada por la acumulación excesiva de grasa, debido a una ingesta aumentada de alimento. A pesar del control neuronal, predomina el consumo de alimentos, a causa de un ambiente externo que promueve esta acción.

Se reconocen factores externos e internos que favorecen el desarrollo de la obesidad, dejando en evidencia que a la susceptibilidad genética se le añade la presencia de un ambiente obesogénico.

El daño inicial en la obesidad ocurre en el tejido adiposo y luego se propaga al resto del cuerpo. Dos grandes actores en este proceso son el adipocito hipertrofiado y el macrófago; ambos con características proinflamatorias, que producen una inflamación crónica sistémica de baja intensidad, responsable en gran medida del daño orgánico ocasionado por la obesidad.

Ante el incremento significativo que ha tenido esta compleja patología en las últimas décadas y su impacto sobre la salud, se recomienda que los gobiernos apliquen las medidas necesarias para hacer frente a esta enfermedad, como las recomendadas por la OMS, para así reducir su tasa de incidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porras K. *Día mundial contra la obesidad: expertos recuerdan cuidar alimentación pese a confinamiento por pandemia*. [Internet]. San José: Monumental; 2020.
2. Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y sobrepeso*. [Internet]. Ginebra: OMS; 2024. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. Horwitz A, Birk R. Adipose tissue hyperplasia and hypertrophy in common and syndromic obesity-The case of BBS obesity. *Nutrients*. 2023; 15(15): 3445.
4. Sarzani R, Landolfo M, Di Pentima C, Ortensi B, Falcioni P, Sabbatini L, Massacesi A, Rampino I, Spannella F, Giulietti F. Adipocentric origin of the common cardiometabolic complications of obesity in the young up to the very old: pathophysiology and new therapeutic opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1365183.
5. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep*. 2015; 48(4): 229-233.
6. Ramasamy I. Physiological appetite regulation and bariatric surgery. *J Clin Med*. 2024; 13(5): 1347.
7. Andermann ML, Lowell BB. Towards a wiring-diagram understanding of appetite control. *Neuron*. 2017; 95(4): 757-778.
8. Concetti C, Peleg-Raibstein D, Burdakov D. Hypothalamic MCH neurons: from feeding to cognitive control. Function (Oxf). 2023; 5(1): zqad059.
9. Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blottiére HM, Franks PW, Gunter M, Hwalla N, Hursting SD, Leitzmann M, Margetts B, Nishida C, Potischman N, Seidell J, Stepien M, Wang Y, Westerterp K, Winichagoon P, Wiseman M, Willett WC. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*. 2017; 28(3): 247-258.
10. Kueck P, Morris JK, Stanford JA. Current perspectives: obesity and neurodegeneration - links and risks. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2023; 13: 111-129.
11. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: a systematic review. *J Obes*. 2020; 2020: 6134362.
12. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients*. 2019. 11(7): 1613.
13. Pineda E, Stockton J, Scholes S, Lassale C, Mindell JS. Food environment and obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2024; 7(1): 204-211.
14. Ulijaszek S. Obesity and environments external to the body. *Phil Trans R Soc B*. 2023; 378(1885): 20220226.
15. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and obesity: are there more susceptible individuals? *Curr Obes Rep*. 218; 7(2): 193-203.

16. Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(3): 159-165.

17. Bays HE, Bindlish S, Clayton TL. Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: an obesity medicine association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. *Obes Pillars*. 2023; 5: 100056.

18. Castillo JJ, Orlando RA, Garver WS. Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. *Genes Nutr*. 2017; 12: 29.

19. Li X, Qi L. Gene-environment interactions on body fat distribution. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(5): 3690.

20. Llewellyn CH, Fildes A. Behavioural susceptibility theory: professor Jane Wardle and the role of appetite in genetic risk of obesity. *Curr Obes Rep*. 2017; 6(1): 38-45.

21. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, Kushner RF, Daniels SR, Wadden TA, Tsai AG, Hu FB, Jakicic JM, Ryan DH, Wolfe BM, Inge TH. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018; 39(2): 79-132.

22. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: a review. *Front Pediatr*. 2021; 8: 581461.

23. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview. *Int J Molec Sci*. 2024; 25(3): 1882.

24. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 22.

25. Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: a vascular perspective. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015; 21(2): 125-136.

26. Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabet Res*. 2015; 2015: 970375.

27. Jensen MD. Role of body fat distribution and metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11 Suppl 1): S57-S63.

28. Kaufer-Horwitz M, Pérez JF. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter Disciplina*. [Internet]. 2022; 10(26): 147-175. Recuperado de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-57052022000100147

29. Organización Mundial de la Salud. *Una de cada 8 personas tiene obesidad*. [Internet]. Ginebra: OMS; 2024. Recuperado de: https://www.who.int/es/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity

CC BY NC SA