

La ciencia de la obesidad

2022 adaptado por: Santos J.ⁱ Galgani J.^{i,ii}

El capítulo adaptado es de: Lau DCW, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: The Science of Obesity. (version 1, 2020). Disponible en: <https://obesitycanada.ca/guidelines/science>.

© 2020 Obesity Canada.

- i) Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- ii) Departamento Ciencias de la Salud, Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, es una enfermedad crónica compleja que aumenta el riesgo de complicaciones médicas a largo plazo y reduce la expectativa de vida.¹ La acumulación de grasa corporal está determinada por la compleja interacción de factores genéticos, metabólicos, conductuales, ambientales y sociales; siendo estos últimos la causa directa del aumento en la prevalencia de obesidad observada en las últimas décadas.² La mayor disponibilidad de alimentos de alta densidad calórica, de bajo costo y fácil accesibilidad, junto con un mayor grado de urbanización en la sociedad y un crecimiento económico conducen a cambios de los estilos de vida, por lo que son factores que promueven una mayor ingesta energética relativa al gasto energético.³

A nivel global, se ha propuesto que la concurrencia e interacción de epidemias de malnutrición, incluyendo obesidad, y el cambio climático representan una amenaza para la salud humana y la sostenibilidad planetaria.⁴ En este capítulo abordamos una visión focalizada en la patogénesis molecular/celular y fisiopatológica de la obesidad con la expectativa de contribuir a un tratamiento racional de esta compleja enfermedad.

DESREGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE INGESTA VERSUS GASTO ENERGÉTICO

Cuando la ingesta de energía supera el gasto energético, el exceso de energía se almacena como grasa en el tejido adiposo por lo que el peso corporal se regula meticulosamente. Se ha

Cómo citar este documento

La ciencia de la obesidad. Adaptación de la guía de práctica clínica (Coalición chilena para el estudio de la obesidad, version 1, 2022) por Santos J. Galgani J. Capítulo adaptado de: Lau DCW, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: The Science of Obesity. (version 1, 2020). Disponible en: <https://obesitycanada.ca/guidelines/science>. © 2020 Obesity Canada. Disponible en: guiasobesidadchile.com/ciencia
Fecha de consulta [Fecha].

propuesto que el incremento de la ingesta energética podría ser el factor determinante en la epidemia de la obesidad.⁵ En efecto, estudios de gasto energético total basados en el método de agua doblemente marcada que abarcan todas las etapas de la vida han mostrado que el gasto energético, una vez ajustado por tamaño corporal, es similar en personas con obesidad comparado con personas delgadas.^{6,7} Así, la obesidad parece estar parcialmente explicada por un excedente de ingesta calórica más que un gasto energético disminuido. Este excedente basta que sea pequeño y constante (menos del 1%) para conducir a un aumento de peso.⁸

SISTEMA LEPTINA-MELANOCORTINA EN LA INGESTA HOMEOSTÁTICA

El cerebro, especialmente el hipotálamo, desempeña un papel central en la homeostasis energética, al regular la ingesta y el gasto de energía. Los últimos avances en investigación han proporcionado nuevo conocimiento sobre el complejo control del apetito, con importantes repercusiones en la regulación del peso corporal.⁹⁻¹¹ El núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo es considerado como un nodo central en el control de la ingesta homeostática y la conducta de alimentación, actuando fundamentalmente a través del sistema leptina-melanocortina.

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que circula en el plasma en una concentración proporcional a la cantidad de grasa corporal, siendo capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a sus receptores neuronales situados en el hipotálamo y en otras áreas cerebrales. Por ejemplo, su

unión a receptores localizados en el ARC disminuye la ingesta de alimentos. En estados de disminución de las reservas de grasa corporal, los niveles de leptina circulante descienden, lo cual deprime la inhibición de la ingesta alimentaria con el fin de prevenir un mayor descenso del peso y grasa corporal. De esta forma, tanto la obesidad por deficiencia genética de leptina como la ausencia de leptina circulante que ocurren en la lipodistrofia congénita generalizada, generan un estado de permanente hiperfagia.¹² Por otro lado, se ha propuesto que en personas con excesiva adiposidad se genera un estado de resistencia a la leptina, lo que perpetúa la acumulación de masa grasa en la obesidad.¹³

Existen dos grupos principales de poblaciones neuronales que residen en ARC y que son sensibles (de forma opuesta) a la acción de la leptina: las neuronas POMC/CART que expresan Pro-opiomelanocortina (POMC), y que conducen señales represoras de la ingesta, y las neuronas AGRP/NPY que expresan la Proteína Relacionada con Agouti (AGRP) y el Neuropeptido-Y (NPY), que conducen señales orexigénicas. Las neuronas del ARC tienen proyecciones hacia otras áreas hipotalámicas relacionadas con la ingesta, tales como el hipotálamo lateral, el núcleo ventromedial, el núcleo dorsomedial y, de forma importante, hacia el Núcleo Paraventricular (PVN), que contiene las neuronas de segundo orden que expresan el receptor-4 de melanocortina (MC4R).

Por un lado, en situaciones de niveles reducidos o inexistentes de leptina circulante (como en la deficiencia genética de esta hormona), se favorece la expresión de los péptidos orexigénicos AGRP/NPY en ARC, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos al actuar sobre MC4R. Adicionalmente, las neuronas AGRP/NPY estimulan la sensación de hambre mostrando conexiones inhibitorias que actúan a través de los receptores Y1 y del ácido gamma-aminobutírico (GABA) de las neuronas POMC/CART.¹⁴

Por otro lado, en situaciones de suficiencia/abundancia de reservas energéticas, la vía más activa de la leptina en ARC estimula la expresión de POMC en neuronas POMC/CART. POMC es el precursor de las melanocortinas, que son pequeños péptidos derivados del procesamiento de POMC (como, por ejemplo, el factor- α estimulante de melanocitos o α -MSH), que actúa como ligando endógeno de MC4R reprimiendo la ingesta. Es importante mencionar que MC4R también es mediador de proyecciones neuronales desde el ARC hacia áreas que regulan el sistema nervioso simpático y parasimpático, ejerciendo acción sobre múltiples funciones fisiológicas relacionadas con la obesidad, tales como presión arterial, lipólisis en el tejido adiposo, utilización de sustratos energéticos y acumulación de grasa corporal.¹⁵

NEUROBIOLOGÍA DE LA INGESTA HEDÓNICA

El control homeostático de la ingesta en el hipotálamo está influido por factores tales como el estado nutricional, la detección y disponibilidad de nutrientes, gusto, olfato y preferencias alimentarias. Además del control hipotalámico de la ingesta, hay otros sistemas neuronales que intervienen y que proporcionan los aspectos emocionales, placenteros y gratificantes de la

alimentación, también conocidos como ingesta hedónica. La ingesta hedónica se basa en las sensaciones de gratificación y placer que se asocian a ver, oler o comer alimentos.¹⁶ Esta vía significa que el cerebro puede desear la comida, o incluso disfrutar de ella, incluso cuando la persona está completamente saciada. Las señales se transmiten por las vías dopaminérgica, opioide y endocanabinoide a través de los respectivos receptores en los blancos descendentes.¹⁷

La dopamina se libera desde el área tegmental ventral y en la substantia nigra del cerebro, señalando el deseo de comer, en respuesta a desencadenantes emocionales (como sensaciones de tristeza o estrés emocional) o señales ambientales (como el olor o la vista de una comida deliciosa).¹⁸ Drogas altamente adictivas tales como la cocaína o la anfetamina actúan sobre la acción de la dopamina. Haciendo analogía con las adicciones a estas drogas, algunos autores se han referido al concepto de "adicción a la comida" para explicar la sobre ingesta asociada a la obesidad. Las señales opioides y endocannabinoides también se liberan cuando se consumen alimentos, y son responsables de la sensación de placer asociada a la alimentación.¹⁹ Algunas personas con obesidad pueden tener una mayor anticipación (deseo) del placer de la comida impulsada por una desregulación de la dopamina.²⁰ El placer de comer también puede ser disfuncional en algunos pacientes con obesidad, y se reduce en comparación con la anticipación, lo que da lugar a la necesidad de comer en exceso para alcanzar el nivel de la anticipación.²¹

Los procesos antes descritos conducen a un círculo vicioso y puede crear un entorno de sobrealimentación constante. El sistema cortico-límbico también controla la alimentación hedónica, que consta de áreas corticales, ganglios basales, hipocampo y amígdala en el cerebro medio.¹¹ El lóbulo frontal es responsable del funcionamiento ejecutivo y de anular los comportamientos primarios impulsados por el sistema mesolímbico.²² En este sentido, existen áreas de disfunción ejecutiva en algunas personas con obesidad relacionadas con la toma de decisiones de alimentación que alteran la inhibición de la respuesta de ingesta frente a señales ambientales.²³

Numerosas investigaciones indican que existe una importante interrelación entre la alimentación homeostática y la hedónica, mediada por señales neuroendocrinas. Señales originadas desde el tejido adiposo (leptina), páncreas endocrino (insulina), o el intestino (grelina y péptido similar al glucagón-1 o GLP-1), actúan sobre el sistema nervioso central para modular la recompensa alimentaria y la alimentación hedónica.²⁴ También se ha propuesto la participación de péptidos originados desde el hígado como FGF-21 en la represión de la ingesta de azúcares y alcohol.²⁵ Otra red de supresión del apetito implica a las neuronas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en el núcleo parabraquial (PBN).

Las neuronas PBN-CGRP se activan por señales asociadas a la ingesta de alimentos, y proporcionan una señal de saciedad que tiene valencia negativa cuando se activa.¹¹ Se ha propuesto también que la red del reloj circadiano hipotalámico participa activamente en

la coordinación del ayuno y la alimentación con el ciclo de sueño-vigilia a través de las neuronas AGRP, regulando la respuesta de la leptina y el metabolismo de la glucosa con la vigilia.²⁶

En resumen, las alteraciones del control biológico del apetito propias de la obesidad son complejas e implican la integración de los circuitos neuronales centrales con las señales del intestino, el tejido adiposo y otros órganos para influir en la alimentación homeostática y hedónica, así como el control ejecutivo por parte de los centros cerebrales superiores sobre la decisión de cuándo y qué comer.

SEÑALES GASTROINTESTINALES QUE ACTÚAN SOBRE LA INGESTA DE ALIMENTOS

El GLP-1, una incretina que potencia la secreción de insulina,²⁷ y el péptido YY3-36 (PYY), que retrasa el vaciamiento gástrico,²⁸ son potentes hormonas intestinales anorexigénicas secretadas por las células L enteroendocrinas del intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos. Estos péptidos comunican al sistema homeostático sobre el estado postprandial y la detección y disponibilidad de nutrientes.²⁹ La oxintomodulina es otro péptido que se secreta al mismo tiempo que GLP-1 y PYY, aumentando la saciedad y disminuyendo el consumo de alimentos.³⁰

Otras hormonas intestinales también intervienen en el control del apetito y el gasto energético, tales como la colecistoquinina (CCK), que se secreta en respuesta a la ingesta de grasas y proteínas. La CCK estimula la contractilidad de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas, y retrasa el vaciamiento gástrico. La CCK también interviene en la saciedad de las grasas y las proteínas, así como en los efectos reguladores de la glucosa en el hipotálamo, y también a través de las fibras aferentes vagales. Las células F de los islotes pancreáticos bajo control vagal secretan el polipéptido pancreático (PP) que se libera durante la fase postprandial para aumentar la saciedad.³⁰ En contraste, la grelina es una hormona orexigénica producida en el fondo gástrico que aumenta la sensación de hambre y estimula la ingesta de alimentos. El nivel de grelina aumenta en estado de ayuno y desciende rápidamente tras la ingesta de una comida. Tras la ingesta de alimentos, la información sensorial sobre el volumen y la composición de las comidas, y sobre todo la saciedad, se transmite al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco del encéfalo a través de las fibras aferentes vagales. El NTS, a su vez, integra y transmite las señales a las vías de control homeostático del hipotálamo, influyendo principalmente en la saciedad.¹⁰

GENES ASOCIADOS CON LA OBESIDAD

Estudios en animales de experimentación sobre obesidad e hiperfagia causadas por alteraciones de un solo gen han mostrado que tienen correspondencia directa con diferentes tipos de obesidad monogénica humana, entre las que sobresalen mutaciones en genes que participan en el sistema leptina-melanocortina tales como: la propia leptina y su receptor (LEPR),

POMC, prooproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1; implicada en el procesamiento de POMC) y MC4R.^{31,32}

El tratamiento de pacientes con estos raros defectos genéticos, como el tratamiento con leptina recombinante humana en la deficiencia genética de leptina³³ o el uso de agonistas sintéticos de MC4R (setmelanotide) en la deficiencia de POMC,³⁴ tiene como consecuencia una reducción drástica de la ingesta y del peso corporal, representando hitos de la medicina de precisión. También se ha propuesto que setmelanotide puede ser útil para reducir el peso corporal y la ingesta energética en otras obesidades raras de origen monogénico como las deficiencias de LEPR o PCSK1.³⁵ Se han descrito más de 14 formas raras y monogénicas de obesidad.³² Entre ellas, la causa genética más común corresponde a mutaciones heterocigotas en MC4R, que podrían representar alrededor del 2-5% de la obesidad severa en la población pediátrica.³⁶

Recientes estudios en poblaciones no seleccionadas apoyan que las mutaciones de pérdida de función de MC4R causantes de obesidad monogénica podrían no ser tan raras, y alcanzar una frecuencia poblacional de hasta 1/337.³⁷ La mayoría de los genes causantes de obesidad monogénica se expresan en el sistema nervioso central formando parte de circuitos neuronales asociados al exceso de ingesta y ligados principalmente al sistema leptina-melanocortina. Los estudios de secuenciación de exoma en grandes cohortes de pacientes y en grupos poblacionales van a ser determinantes en el descubrimiento de nuevos tipos de genes involucrados en el exceso de adiposidad.³⁸

Las formas sindrómicas de obesidad también son poco frecuentes, entre ellas se encuentran los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl y Cohen. Las causas endocrinas de la obesidad, como la enfermedad de Cushing, el hipotiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo, son muy poco frecuentes y representan menos del 1% de todos los casos de obesidad.³⁹

En relación a la obesidad común multifactorial, los estudios con gemelos mono- y dicigóticos han mostrado un grado relativamente alto de heredabilidad del peso corporal y la conducta de alimentación.^{40,41} Los estudios de asociación de genoma completo que evalúan millones de variantes genéticas comunes (single nucleotide polymorphisms o SNPs) en grandes cohortes epidemiológicas, han identificado más de 140 regiones genéticas que influyen en la variación del IMC, siendo la variación en regiones intrónicas de FTO la más significativamente asociada al exceso de peso.³² Sin embargo, el efecto individual de cada una de estas variantes genéticas sobre el IMC es muy modesto. La carga genética acumulativa de diferentes SNPs significativamente asociados al IMC puede cuantificarse vía el cálculo de puntajes poligénicos de riesgo. Estos puntajes de riesgo genético muestran un alto grado de asociación con obesidad. Sin embargo, el limitado grado de explicación de la variabilidad fenotípica de los SNPs y el escaso poder de clasificación de estos puntajes poligénicos de riesgo hacen que la predicción de obesidad en el adulto basada en marcadores genéticos no tenga utilidad clínica.³²

TEJIDO ADIPOSO Y EXCESO DE ADIPOSIDAD

Durante muchos años se consideró al tejido adiposo como un depósito pasivo de energía en forma de triglicéridos. Sin embargo, el tejido adiposo es un órgano activo en el proceso de almacenamiento, el cual interactúa a distancia con otros tejidos en estados de balance positivo de energía. El tejido adiposo puede representar el 50% de la composición corporal total.⁴² En adultos, la grasa subcutánea representa aproximadamente el 85% de la grasa corporal total, y la grasa intraabdominal el resto.

Dentro de cada depósito de grasa, el tejido adiposo blanco se compone de adipocitos, preadipocitos, células endoteliales, macrófagos. La expansión del tejido adiposo se consigue a través de la hipertrofia de los adipocitos, donde el volumen de las células puede aumentar hasta 1000 veces. También puede existir hiperplasia, en que preadipocitos se diferencian a adipocitos. La regulación de la adipogénesis está controlada a nivel transcripcional. Los actores clave son las proteínas de unión al potenciador CCAAT y el activador de la proliferación de peroxisomas PPAR γ .⁴³ Estos factores de transcripción están sujetos a la modulación de hormonas y nutrientes circulantes.

La disfuncionalidad del tejido adiposo puede desarrollarse en condiciones de equilibrio energético positivo continuo en personas con una capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo alterada. La incapacidad de almacenar el exceso de calorías en los depósitos de grasa subcutáneos sanos puede conducir a una mayor acumulación de grasa visceral y a la deposición de grasa ectópica en el hígado, el músculo y el epicardio del corazón.

La expansión del tejido adiposo suele provocar cambios disfuncionales, que se caracterizan por la inflamación, la remodelación inadecuada de la matriz extracelular y un potencial angiogénico insuficiente. Se ha propuesto que la hipoxia celular es el motor de la disfunción del tejido adiposo.⁴⁴ Una consecuencia del tejido adiposo disfuncional, especialmente en los depósitos viscerales, es el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias derivadas de la grasa, o adipoquinas. Estas adipoquinas, que incluyen el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva y la proteína quimiotáctica de monocitos-1, pueden a su vez acelerar el avance hacia la fibrosis, la angiogénesis acelerada, la apoptosis y la autofagia al promover la migración de las células inmunitarias hacia el tejido adiposo. Es importante destacar que el tejido adiposo disfuncional puede conducir al desarrollo y el avance de una serie de comorbilidades relacionadas con la adiposidad, como la diabetes tipo 2, la hipertensión, la dislipidemia, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, los riesgos cardiometabólicos y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁴⁵

Entre las proteínas derivadas del tejido adiposo, se ha estudiado en profundidad el efecto de la leptina y la adiponectina. Como ya se mencionó en secciones anteriores, la concentración circulante de leptina está en relación directa con la masa grasa corporal, con efectos que no se limitan exclusivamente a la regulación del apetito y la homeostasis energética (véase sección de "sistema

leptina-melanocortina en la ingesta homeostática"), sino que también ejerce una amplia gama de influencias endocrinas y metabólicas en el organismo.⁴⁶

La adiponectina también es una hormona producida por los adipocitos que alcanza altas concentraciones en el plasma. Se ha propuesto que la adiponectina ejerce efectos en una amplia gama de procesos fisiológicos, como la homeostasis energética, la función vascular, la inflamación sistémica y el crecimiento celular. Una de sus funciones más importantes parece ser la de agente sensibilizador de la insulina. Los niveles de adiponectina circulante son más bajos en personas con obesidad, síndrome de ovario poliquístico, individuos con intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2. La disminución del nivel de adiponectina, o hipoadiponectinemia, se podría asociar a un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.⁴⁷

El tejido adiposo pardo, redescubierto en humanos adultos en la primera década del siglo XXI,⁴⁸ se activa por el frío y cumple una función en la mantención de la temperatura corporal. En el tejido adiposo blanco se han detectado adipocitos que pueden tener algunas características observadas en adipocitos pardos, de ahí su denominación como adipocitos beige. Se puede inducir el reclutamiento de adipocitos beige, o "beiging" de la grasa blanca, por la exposición crónica a temperaturas frías.⁴⁹ Una mayor elucidación de las posibles funciones de la grasa parda/beige en la regulación del metabolismo energético sistémico podría contribuir al tratamiento de la obesidad.

EL MICROBIOMA INTESTINAL Y LA OBESIDAD

La microbiota intestinal es el conjunto de todos los microorganismos del tracto gastrointestinal.⁵⁰ Datos recientes sugieren que la microbiota intestinal puede influir en el aumento de peso y en la resistencia a la insulina a través de diferentes vías, como la obtención de energía a partir de la fermentación bacteriana, la señalización de los ácidos grasos de cadena corta y el metabolismo de los ácidos biliares.⁵¹

El eventual papel que pueda tener la microbiota en la salud del huésped, en este caso, el humano, es un área de intenso estudio.⁵² Existe un creciente interés por establecer una relación entre la diversidad bacteriana del colon con fenotipos metabólicos, entre ellos, obesidad y alteraciones asociadas. Los estudios disponibles no permiten establecer aún la relevancia clínica que pueda tener la manipulación de la microbiota intestinal,⁵³ principalmente porque la mayoría de las investigaciones basadas en intervenciones se han realizado en estudios con animales de experimentación.⁵⁴

Inicialmente, los estudios en humanos indicaron que las principales bacterias asociadas a la obesidad son las del phylum Firmicutes, mientras que las del phylum Bacteroidetes estarían presentes con más frecuencia en las personas delgadas.⁵⁵ También se ha descrito un menor grado de diversidad bacteriana en la microbiota intestinal de personas con obesidad comparadas con personas sin obesidad.⁵⁶ Se han realizado trasplantes de microbiota fecal

de personas delgadas a personas con obesidad y aunque es incipiente, se han producido resultados prometedores en términos de sensibilidad a la insulina y cambios de peso corporal.⁵⁷ A pesar de ello, la información meta-analítica apoya con mayor fuerza el uso de probióticos versus trasplantes de microbiota en la modificación de la microbiota y en la salud metabólica.⁵⁶

También se está investigando el uso de prebióticos para alterar la flora intestinal a favor de las bacterias que promueven la pérdida de peso.⁵⁸ La cirugía y los medicamentos pueden tener un impacto en los microbiomas intestinales, lo que explica algunas de las razones del éxito de estas intervenciones.^{59,60} Cada vez hay más datos que nos llevan a comprender que la microbiota intestinal interactúa con la neuroquímica del cerebro y que, en parte, podrían influir en los cambios de peso corporal.⁶¹

COMPLICACIONES MÉDICAS RELACIONADAS CON LA ADIPOSIDAD

La disfunción del tejido adiposo y la adiposidad excesiva predisponen al desarrollo de diversas complicaciones médicas de tipo metabólico, osteoarticular y psicológico. La complicación metabólica más común es la resistencia a la insulina y, en personas susceptibles, la diabetes de tipo 2. La teoría predominante postula que el exceso de adiposidad determina resistencia a la insulina.⁶² Un potencial mecanismo es a través de la mayor liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, que genera efectos lipotóxicos. En el hígado, el aumento del flujo de ácidos grasos libres aumenta la producción de glucosa, la lipogénesis y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Otras anomalías lipídicas incluyen la reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de los niveles de pequeñas partículas densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los niveles elevados de ácidos grasos libres circulantes también son captados por el músculo y el páncreas, donde su acumulación excesiva causa lipotoxicidad. Esta condición puede reducir la actividad de la señal insulínica en el músculo, mientras que, en el páncreas, puede reducir inapropiadamente la secreción insulínica. Aparentemente el tejido adiposo visceral es más importante como fuente de adipoquinas y mediadores inflamatorios circulantes excesivos que los depósitos subcutáneos.^{63,64}

Es importante destacar que las células inflamatorias, como los macrófagos y los monocitos, migran a la grasa visceral de los sujetos con obesidad, lo que aumenta aún más el estado inflamatorio y perjudica la sensibilidad a la insulina. La adiposidad también está relacionada con un mayor riesgo de padecer muchas formas de cáncer a través de la liberación de factores de crecimiento hormonales y adipoquinas inflamatorias.⁶⁵

LA PARADOJA DE LA OBESIDAD

A pesar de la fuerte relación entre el exceso de grasa corporal y el riesgo cardiometabólico, no todas las personas con sobrepeso u

obesidad desarrollarán diabetes o enfermedades cardiovasculares. Un subgrupo de personas con obesidad no padece enfermedades crónicas ni factores de riesgo cardiometabólico. A estas personas se les suele denominar “sujetos metabólicamente sanos con obesidad”, aunque la existencia de esta entidad está sujeta a controversia. La prevalencia de los sujetos metabólicamente sanos con fenotipo de obesidad en la población general varía en función de los criterios utilizados, y puede llegar a ser del 32%.⁶⁶ Datos más recientes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) III identificaron que solamente 40 de 1160 de las personas con obesidad en el estudio cumplían los criterios de sujetos metabólicamente sanos con obesidad. Las personas con el fenotipo de obesidad metabólicamente sanas no mostraron un riesgo mayor de mortalidad por diferentes causas, pero sus perfiles de riesgo clínico eran mayores que las personas delgadas metabólicamente sanas.

BENEFICIOS DE UNA PÉRDIDA DE PESO LEVE

El control del peso corporal resulta de vital importancia para mejorar la salud cardiovascular general de las personas con sobrepeso y obesidad. De hecho, el tratamiento de la obesidad beneficia a todos los pacientes con exceso de adiposidad, independientemente del grado de pérdida de peso.

Los pacientes que consigan una pérdida de peso del 5-10% de su peso inicial experimentarán una reducción de sus factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, una mejora de los perfiles lipídicos, una reducción de la glucosa en sangre y de la hemoglobina glicada y una disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y otras complicaciones relacionadas con la obesidad. Merece la pena destacar los beneficios de una pérdida discreta de peso (5-10%) con respecto a la prevención y el control de la diabetes de tipo 2.

En el histórico Programa de Prevención de la Diabetes, patrocinado por los Institutos Nacionales de la Salud, 3234 participantes con sobrepeso y obesidad que también tenían alterada la tolerancia a la glucosa fueron asignados al azar a un tratamiento habitual (control) o a una intervención conductual intensiva. El objetivo era lograr y mantener una reducción del 7% de su peso corporal inicial mediante una dieta hipocalórica deficitaria de -500 kcal/día y 150 minutos o más por semana de actividad física de intensidad moderada. Un tercer grupo recibió 850 mg de metformina dos veces al día. Tras un seguimiento de 2,8 años, el grupo de intervención de estilo de vida conductual perdió 5,6 kg (6%), el grupo de metformina 2,1 kg (2,2%) y el grupo de control 0,1 kg. En comparación con el grupo de control, la incidencia de diabetes se redujo en un 58% con la intervención conductual y en un 31% con la metformina.⁶⁷

Los beneficios de la pérdida discreta de peso de los 2,8 años de intervención conductual intensiva se confirmaron en el Estudio de Observación del Programa de Prevención de la Diabetes de 10 años. Los investigadores llegaron a la conclusión de que por cada kg de peso perdido mediante una modificación intensiva del comportamiento se asocia a un 16% de reducción del

riesgo relativo de desarrollo de diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa, y retrasaba la aparición de la enfermedad en cuatro años.⁶⁸ El tratamiento con metformina fue la mitad de eficaz que la intervención intensiva del comportamiento y la pérdida de peso. Se realizó un metaanálisis de 17 ensayos clínicos aleatorios sobre la eficacia de la intervención conductual para prevenir o retrasar la diabetes. En más de 8000 participantes en ensayos con intolerancia a la glucosa, el cociente de riesgos combinado fue de 0,51 para la intervención conductual frente al asesoramiento estándar; esto arrojó un índice para tratar el beneficio de 6,4.⁶⁹

ENFOQUE RACIONAL EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Aparte del tratamiento personalizado de obesidades monogénicas raras con leptina recombinante humana (en la deficiencia de leptina) y ligandos sintéticos de MC4R (en la deficiencia de POMC), la gran mayoría de las intervenciones están destinadas a tratar la obesidad común multifactorial, con el objetivo de mejorar la salud mediante la terapia nutricional y la actividad física. La terapia nutricional médica consiste en una ingesta reducida de calorías junto con patrones dietéticos que han demostrado ser eficaces en el control de la obesidad y en mejorar los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

La actividad física regular aumenta el gasto energético y mejora la salud cardiovascular. Los cambios de comportamiento son, con mucho, el componente más importante para integrar patrones de alimentación y actividad que sean satisfactorios a largo plazo. Pueden incluir el autocontrol o el registro de un diario de alimentos y ejercicios, el apoyo de familiares o amistades o el asesoramiento individual o en grupo. Los cambios de comportamiento a corto plazo conducen a una pérdida de peso discreta del 3-5%, pero suele ser difícil de mantener. Las tasas de reincidencia en la pérdida de peso son altas porque nuestro cuerpo está diseñado para resistirse a la pérdida de peso. La reducción del gasto energético y las respuestas hormonales adaptativas tras la pérdida de peso pueden favorecer la recuperación de peso.

Una revisión sistemática descubrió que la tasa promedio de gasto energético en reposo disminuía en aproximadamente 15 kcal/kg

de peso perdido, como se observó en 2997 personas; esta disminución puede estar asociada a la reincidencia en el peso corporal.⁷⁰ Además, después de la pérdida de peso inducida por una dieta a largo plazo, los niveles de hormonas circulantes, como la leptina, la insulina, la GLP-1, la CCK, el PYY y la grelina, no vuelven a los niveles registrados antes de la pérdida de peso y, en cambio, actúan favoreciendo la recuperación del peso.⁷¹ Las hormonas anorexigénicas (leptina, insulina, GLP-1) se reducen, mientras que los niveles de la hormona orexigénica grelina aumentan. Se ha demostrado que la actividad física regular es un componente integral del mantenimiento del peso corporal a largo plazo.^{72,73}

Cuando las intervenciones conductuales no son suficientes para alcanzar los objetivos sanitarios de control de la obesidad, la terapia psicológica o farmacológica y la cirugía bariátrica son opciones de tratamiento que pueden facilitar y mantener la pérdida de peso necesaria y ayudar a prevenir la recuperación del peso. La investigación en tratamiento farmacológico de la obesidad está adquiriendo protagonismo a través de compuestos que afectan la ingesta energética,⁷⁴ existiendo investigaciones recientes con análogos de GLP-1 que favorecen de forma relevante la reducción del apetito y el peso corporal en ensayos clínicos.^{75,76} Por otro lado, la cirugía bariátrica ha surgido rápidamente como una opción de tratamiento viable, realista y exitosa a largo plazo para muchos pacientes con obesidad severa.⁷⁷ Más recientemente, la cirugía bariátrica ha avanzado como una opción de tratamiento novedosa para pacientes que tienen obesidad y diabetes tipo 2.⁷⁸

CONCLUSIÓN

Las causas de la obesidad son complejas y resultan de la interacción de factores biológicos, conductuales, psicosociales, genéticos y ambientales. El estudio e identificación de los factores que operan a nivel social puede llevar a una prevención primordial de los factores de riesgo frente a la obesidad, lo que podría llevar a una reducción de la carga de la obesidad en la población. Una mejor comprensión de las vías celulares y moleculares que nos llevan al génesis del exceso de adiposidad que perjudica la salud servirá de guía para que el personal de salud desarrolle un enfoque racional y pueda tratar esta compleja enfermedad de manera integral.

Más información: info@ifsochile.cl



Referencias

1. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2). doi:10.1016/j.beem.2013.02.005
2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years: The GBD 2015 Obesity Collaborators. *N Engl J Med.* 2017;377(1).
3. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *The Lancet.* 2011;378(9793). doi:10.1016/S0140-6736(11)60813-1
4. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *The Lancet.* 2019;393(10173). doi:10.1016/S0140-6736(18)32822-8
5. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ.* 2015;93(7). doi:10.2471/blt.14.150565
6. Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, et al. Daily energy expenditure through the human life course. *Science (1979).* 2021;373(6556). doi:10.1126/science.abe5017
7. Careau V, Halsey LG, Pontzer H, et al. Energy compensation and adiposity in humans. *Current Biology.* 2021;31(20). doi:10.1016/j.cub.2021.08.016
8. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev.* 2006;27(7):750-761. doi:10.1210/ER.2006-0032
9. Andermann ML, Lowell BB. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron.* 2017;95(4). doi:10.1016/j.neuron.2017.06.014
10. Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology.* 2017;152(7). doi:10.1053/j.gastro.2016.12.050
11. Sternson SM, Eiselt AK. Three Pillars for the Neural Control of Appetite. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:401-423. doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021115-104948
12. Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obesity Reviews.* 2021;22(1). doi:10.1111/obr.13114
13. Myers MG, Heymsfield SB, Haft C, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(2). doi:10.1016/j.cmet.2012.01.002
14. Dhillon WS, Small CJ, Stanley SA, et al. Hypothalamic interactions between neuropeptide Y, agouti-related protein, cocaine- and amphetamine-regulated transcript and alpha-melanocyte-stimulating hormone in vitro in male rats. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(9). doi:10.1046/j.1365-2826.2002.00832.x
15. Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, et al. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. *Cell.* 2013;152(3). doi:10.1016/j.cell.2012.12.022
16. Papies E, Stroebe W, Aarts H. Pleasure in the mind: Restrained eating and spontaneous hedonic thoughts about food. *J Exp Soc Psychol.* 2007;43(5). doi:10.1016/j.jesp.2006.08.001
17. Barbano MF, Cador M. Opioids for hedonic experience and dopamine get ready for it. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191(3). doi:10.1007/s00213-006-0521-1
18. Meye FJ, Adan RAH. Feelings about food: The ventral tegmental area in food reward and emotional eating. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(1). doi:10.1016/j.tips.2013.11.003
19. Gosnell B, Levine A. REVIEW Reward systems and food intake: role of opioids Opioids and macronutrient intake. *Int J Obes.* 2009;33.
20. Bello NT, Hajnal A. Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97(1):25-33. doi:10.1016/j.pbb.2010.04.016
21. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(1). doi:10.1016/j.tics.2010.11.001
22. Cserjési R, Luminet O, Poncelet AS, Lénárd L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite.* 2009;52(2). doi:10.1016/j.appet.2009.01.003
23. Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: From Anorexia Nervosa to Obesity. *PLoS One.* 2012;7(8). doi:10.1371/journal.pone.0043382
24. Mebel DM, Wong JCY, Dong YJ, Borgland SL. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *Eur J Neurosci.* 2012;36(3):2336-2346. doi:10.1111/J.1460-9568.2012.08168.X
25. von Holstein-Rathlou S, Gillum MP. Fibroblast growth factor 21: an endocrine inhibitor of sugar and alcohol appetite. *J Physiol.* 2019;597(14):3539-3548. doi:10.1113/JP277117
26. Cedernaes J, Huang W, Ramsey KM, et al. Transcriptional Basis for Rhythmic Control of Hunger and Metabolism within the AgRP Neuron. *Cell Metab.* 2019;29(5). doi:10.1016/j.cmet.2019.01.023
27. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(S3). doi:10.1111/dom.14496
28. Rangwala SM, D'Aquino K, Zhang YM, et al. A Long-Acting PYY 3-36 Analog Mediates Robust Anorectic Efficacy with Minimal Emesis in Nonhuman Primates. *Cell Metab.* 2019;29(4). doi:10.1016/j.cmet.2019.01.017
29. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *Journal of Clinical Investigation.* 2014;124(10). doi:10.1172/JCI75276
30. Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front Physiol.* 2018;9(JUL). doi:10.3389/fphys.2018.00900
31. Yeo GSH. Genetics of obesity: can an old dog teach us new tricks? *Diabetologia.* 2017;60(5):778-783. doi:10.1007/S00125-016-4187-X
32. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2). doi:10.1038/s41576-021-00414-z
33. Sadaf Farooqi I, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *Journal of Clinical Investigation.* 2002;110(8). doi:10.1172/JCI200215693
34. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(3). doi:10.1056/nejmoa1512693
35. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021;48. doi:10.1016/j.molmet.2021.101206
36. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell.* 2015;161(1):119-132. doi:10.1016/J.CELL.2015.03.008
37. Wade KH, Lam BYH, Melvin A, et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med.* 2021;27(6):1088-1096. doi:10.1038/s41591-021-01349-Y
38. Akbari P, Gilani A, Sosina O, et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science.* 2021;373(6550). doi:10.1126/SCIENCE.ABF8683
39. Karam JG, McFarlane SI. Secondary causes of obesity. *Therapy.* 2007;4(5):641-650. doi:10.2217/14750708.4.5.641
40. Thornton LM, Mazzeo SE, Bulik CM. The heritability of eating disorders: Methods and current findings. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6(1). doi:10.1007/7854_2010_91
41. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity.* 2021;29(5). doi:10.1002/oby.23116
42. Clarys JP, Martin AD, Marfell-Jones MJ, Janssens V, Caboor D, Drinkwater DT. Human body composition: A review of adult dissection data. *American Journal of Human Biology.* 1999;11(2). doi:10.1002/(SIC)1520-6300(1999)11:2<167::AID-AJHB4>3.0.CO;2-G
43. Ma X, Lee P, Chisholm DJ, James DE. Control of Adipocyte Differentiation in Different Fat Depots; Implications for Pathophysiology or Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6(JAN). doi:10.3389/FENDO.2015.00001

44. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):74-82. doi:10.1172/JCI88883
45. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9. doi:10.1186/1471-2458-9-88
46. Seufert J. Leptin Effects on Pancreatic β -Cell Gene Expression and Function. In: *Diabetes*. Vol 53. ; 2004. doi:10.2337/diabetes.53.2007.s152
47. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7). doi:10.1016/j.tips.2015.04.014
48. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(15). doi:10.1056/nejmoa0808718
49. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29(3). doi:10.1016/j.tem.2018.01.001
50. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):734-746. doi:10.1177/0884533615609899
51. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2017;152(7). doi:10.1053/j.gastro.2016.12.048
52. Turnbaugh PJ. Microbes and Diet-Induced Obesity: Fast, Cheap, and Out of Control. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3). doi:10.1016/j.chom.2017.02.021
53. de Cuevillas B, Milagro FI, Tur JA, et al. Fecal microbiota relationships with childhood obesity: A scoping comprehensive review. *Obes Rev*. 2022;23 Suppl 1(S1). doi:10.1111/OBR.13394
54. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-15723. doi:10.1073/PNAS.0407076101
55. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi:10.1038/NATURE05414
56. Michels N, Zouiouich S, Vanderbauwhede B, Vanacker J, Indave Ruiz BI, Huybrechts I. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews. *Obesity Reviews*. 2022;23(4). doi:10.1111/obr.13409
57. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome- a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/nu11102291
58. John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2018;9(3). doi:10.3390/GENES9030167
59. Guo Y, Huang ZP, Liu CQ, Qi L, Sheng Y, Zou DJ. Modulation of the gut microbiome: A systematic review of the effect of bariatric surgery. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1). doi:10.1530/EJE-17-0403
60. Al-Assal K, Martinez AC, Torrinhas RS, Cardinelli C, Waitzberg D. Gut microbiota and obesity. *Clin Nutr Exp*. 2018;20:60-64. doi:10.1016/J.YCLNEX.2018.03.001
61. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*. 2012;7(1):91-109. doi:10.2217/FMB.11.142
62. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9). doi:10.3390/ijms20092358
63. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851. doi:10.5114/AOMS.2016.58928
64. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/508409
65. Zhang Z, Scherer PE. Adipose tissue: The dysfunctional adipocyte - a cancer cell's best friend. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(3):132-134. doi:10.1038/NRENDO.2017.174
66. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617-1624. doi:10.1001/ARCHINTE.168.15.1617
67. WC K, E BC, SE F, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMOA012512
68. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*. 2009;374(9702). doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
69. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299-302. doi:10.1136/BMJ.39063.689375.55
70. Schwartz A, Doucet É. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: A systematic review. *Obesity Reviews*. 2010;11(7). doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x
71. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-463. doi:10.1152/PHYSREV.00031.2014
72. Goldberg JH, King AC. Physical activity and weight management across the lifespan. In: *Annual Review of Public Health*. Vol 28. ; 2007. doi:10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144105
73. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(1):58-80. doi:10.1097/01.JCN.0000317471.58048.32
74. Gribble FM, O'Rahilly S. Obesity therapeutics: The end of the beginning. *Cell Metab*. 2021;33(4):705-706. doi:10.1016/J.CMET.2021.03.012
75. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-1730. doi:10.1056/NEJMOA2028198
76. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11). doi:10.1056/nejmoa2032183
77. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(9). doi:10.1111/dom.12922
78. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-973. doi:10.1016/S0140-6736(15)00075-6
79. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-110. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2016.09.009/ATTACHMENT/D8C1C473-FCEB-4D1D-A258-ED7F592CF998/MMC2.PDF

El capítulo de **La ciencia de la obesidad** está adaptado de las Guías Canadienses de Práctica Clínica de Obesidad en Adultos (las "Guías") que Obesity Canada posee y de quienes tenemos una licencia. La **Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica** adaptó las Guías teniendo en cuenta cualquier contexto relevante para Chile utilizando un proceso de GRADE-ADOLOPMENT.⁷⁹

La **Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica** reconoce que Obesity Canada y los autores de las Guías no han revisado el capítulo de **La ciencia de la obesidad** y no asumen ninguna responsabilidad por los cambios realizados en dichas Guías, sobre cómo se presentan o difunden las Guías adaptadas. Como Obesity Canada y los autores de las Guías originales no han revisado el capítulo de **La ciencia de la obesidad**, dichas partes, de acuerdo con su política, renuncian a cualquier asociación con dichos Materiales adaptados. Las Guías originales pueden consultarse en inglés en: www.obesitycanada.ca/guidelines.