



Anales de la Facultad de Medicina
ISSN: 1025-5583
anales@unmsm.edu.pe
Universidad Nacional Mayor de San
Marcos
Perú

Jaramillo-Jaramillo, Laura Isabel; Martínez-Sánchez, Lina María; Ospina-Sánchez, Juan
Pablo
Contexto clínico y genético de la obesidad: un complejo mundo por dilucidar
Anales de la Facultad de Medicina, vol. 78, núm. 1, 2017, pp. 67-72
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37950991011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Contexto clínico y genético de la obesidad: un complejo mundo por dilucidar

Clinical context and genetics of obesity. A complex world to elucidate

Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo^{1,a}, Lina María Martínez-Sánchez^{1,b}, Juan Pablo Ospina-Sánchez^{1,a}

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Medellín, Colombia.

^a Estudiante de Medicina; ^b Docente Titular Biología Molecular, Bacteriología, Esp. Hematología, Msc Educación.

Correspondencia

Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo
laurajaramilloj94@gmail.com

Escuela de Ciencias de la Salud,
Facultad de Medicina, Universidad
Pontificia Bolivariana, Sede Central
Medellín. Circular 1 No. 70-01,
Medellín, Colombia. Grupo Salud
Pública.

Recibido, 18 julio 2016

Evaluado, 18 setiembre 2016

Aceptado, 8 diciembre 2016

*El contenido del manuscrito no ha
sido publicado previamente.*

*Fuente de financiamiento: personal
Ningún conflicto de interés.*

Citar como: Jaramillo-Jaramillo LI,
Martínez-Sánchez LM, Ospina-
Sánchez JP. Contexto clínico
y genético de la obesidad: un
complejo mundo por dilucidar. *An
Fac med.* 2017;78(1):67-72. DOI.
<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13024>

An Fac med. 2017;78(1):67-72 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13024>

Resumen

La Organización Mundial de la Salud define la obesidad como una acumulación excesiva de grasa que constituye un riesgo para la salud; es un problema de Salud Pública.

La obesidad es una patología compleja que depende de numerosos factores, entre estos, el ambiente y la dieta. Sin embargo, a pesar de la exposición a los mismos factores, hay algunas personas que desarrollan grados más severos de obesidad que otras; esto se debe a la existencia de una susceptibilidad dada por la predisposición genética del individuo.

Palabras clave. Obesidad; Polimorfismo Genético; Ambiente; Epigenesis.

Abstract

The World Health Organization defines obesity as the excessive fat accumulation that poses a risk to health; it represents a public health problem.

Obesity is a complex disease that depends on numerous factors including the environment and diet. However, despite exposure to the same factors, some people develop more severe degrees of obesity than others, due to individual genetic predisposition.

Keywords: Obesity; Polymorphism, Genetic; Environment; Epigenesis.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que constituye un riesgo para la salud, la cual es reconocida como un problema de Salud Pública mundial ⁽¹⁾. Es una enfermedad crónica con etiología asociada a factores genéticos, psicológicos, sociales y económicos, con fuerte relación con sedentarismo y falta de alimentación saludable ⁽²⁾. Los cambios fisiopatológicos inducidos por la obesidad están relacionados a una alteración en el balance energético que lleva al desarrollo de resistencia a la insulina. Consecuentemente, una de las principales complicaciones es el síndrome metabólico, el cual comprende alteraciones clínicas, antropométricas y metabólicas que predisponen la aparición de enfermedades como la diabetes mellitus tipo II (DM II) y enfermedades cardiovasculares ^(3,4).

La prevalencia mundial de la obesidad, entendida como un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², casi se duplicó entre 1980 y 2008, pasando de 5 y 8% a 10 y 14% en hombres y mujeres, respectivamente ⁽⁵⁾. Este incremento ha llevado a considerarla una epidemia en la gran mayoría de los países industrializados y en vías de desarrollo, en donde también se reporta aumento del sobrepeso, sedentarismo y hábitos de vida poco saludables ^(1,6).

Anualmente mueren 2,8 millones de personas en el mundo a causa del sobrepeso y obesidad, principalmente por las patologías derivadas o que acompañan a esta ⁽⁵⁾. Un estudio realizado en Estados Unidos de América (EE UU) sobre la prevalencia de sobrepeso/obesidad entre 1999 y 2012 encontró que 66,9% de los adultos con edad mayor o igual a 20 años presentaban IMC \geq 25 kg/m², 33,0% tenían obesidad grado 1 con IMC \geq 30 kg/m², 19,0% obesidad grado 2 con IMC \geq 35 kg/m² y 13,8% obesidad grado 3 con IMC \geq 40 kg/m² ⁽⁷⁾. También se ha constatado el aumento de su prevalencia en niños. El Centro de Prevención y Control de Enfermedades de EE UU (CDC) en el año 2000 definió sobrepeso en niños un percentil entre 85 y 89 para su edad (2 a 19 años) y obesidad si el percentil es mayor o igual a 90 ^(8,9).

La información recolectada por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar en la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia del 2005, evaluada mediante un estudio descriptivo transversal y una investigación de campo utilizando una encuesta, en donde se tenía en cuenta componentes de la seguridad alimentaria como acceso, consumo y aprovechamiento biológico, obtuvo datos de exceso de peso en adultos en 46%; en las mujeres fue 49,6% y en los hombres 39,9%. En adolescentes de 10 a 17 años se presentó un 10% de exceso de peso, con mayor prevalencia en la zona urbana que en la rural (11,6% frente a 7,2%), y más en niñas que en niños (12% frente a 8,1%). En general, se estima que 32,3% de la población en Colombia tiene sobrepeso, mientras que 13,7% presenta obesidad ⁽⁸⁾.

El presente estudio consistió en la revisión de la literatura en las bases de datos Scielo, Science Direct y PubMed, en español e inglés, con un rango comprendido entre los años 2010 y 2015. Se eligieron 35 artículos, con los cuales se realizó el presente artículo de revisión.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD

En la literatura se encuentra algunos puntos a tener en cuenta en la práctica clínica para la evaluación de la obesidad ⁽⁹⁾:

- Historia clínica dirigida. Al momento de realizar la anamnesis a un paciente con posible condición de obesidad, se hace necesario indagar acerca de posibles hábitos de vida y alimentación poco saludables, consumo de medicamentos antidepresivos, esteroides, antidiabéticos, entre otros, que pueden influir en la ganancia de peso ⁽¹⁰⁾. De igual manera, es importante conocer si el paciente posee alguna rutina de actividad física o si por el contrario no la realiza. El sedentarismo es catalogado por la OMS como la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial. De igual manera, durante el estudio sobre la carga global de enfermedad llevado a cabo durante el año 2002, se encontró que el sedentarismo fue causal de 1% de la carga total de en-

fermedad (DALY's – *Disability adjusted life years*) ^(9,11-13). Un estudio llevado a cabo en la ciudad de Santiago de Cali, en Colombia, durante el año 2009, evaluó entre otros aspectos el sedentarismo en 147 sujetos; los resultados coincidieron con lo reportado en la literatura. Se encontró que para la obesidad central y el sobrepeso/obesidad, el sedentarismo representaba un OR de 2,60 y 1,93, respectivamente, datos que confirman el impacto negativo que este tiene en la salud del ser humano ⁽¹³⁾.

- Examen físico para determinar el grado y tipo de obesidad. Durante la revisión del paciente es frecuente el uso de múltiples medidas antropométricas empleadas para estimar de una manera indirecta la magnitud y la distribución del tejido adiposo (peso, talla y circunferencia de la cintura), entre las cuales están el índice de masa corporal (IMC), las desviaciones estándar (DE) de la media del IMC (puntaje z o z-score), los percentiles basados en este o el porcentaje de cambio del IMC. Además, la medida de la circunferencia de la cintura es empleada para determinar la adiposidad central ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. El IMC resulta de dividir el peso por el cuadrado de la talla expresado en metros, quedando IMC = peso (kg) / talla² (m). El resultado permite clasificar en diferentes grados la obesidad, los cuales guardan relación con un mayor o menor riesgo de enfermedades asociadas ⁽⁸⁾. Ver tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de obesidad según el IMC.

IMC	Situación
< 18,5	Peso bajo
18,5 a 24,9	Normopeso
25 a 26,9	Sobrepeso grado I
27 a 29,9	Sobrepeso grado II
30 a 34,9	Obesidad tipo I
35 a 39,9	Obesidad tipo II
40 a 49,9	Obesidad tipo III (mórbida)
> 50	Obesidad tipo IV (extrema)

Fuente: Fundación Colombiana de Obesidad FUNCOBES. Guías colombianas para el manejo científico de la obesidad y sobrepeso. 2012;1-82.

Tabla 2. Puntos de corte para la circunferencia de la cintura.

Circunferencia de la cintura	ATPIII (17)	IDF (16)*	GC (7)**
Mujeres	88 cm	80 cm	80 cm
Hombres	102 cm	94 cm	90 cm

* IDF: Federación internacional de diabetes.

** GC: Guía Colombiana para el manejo científico del sobrepeso y la obesidad.

Existe una mayor asociación a enfermedades cardiovasculares y metabólicas cuando la acumulación de grasa es en la zona abdominal. A raíz de esto, la medición de la circunferencia de la cintura es considerada un importante predictor clínico. Con base a las guías propuestas por el Panel de Expertos en Colesterol durante el Tercer Panel de Tratamiento para Adultos (ATP III), 88 cm y 102 cm son considerados los puntos de corte para esta medida en mujeres y hombres, respectivamente ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, se han establecido otros límites para esta misma medida, como se presenta en la tabla 2.

- Indagar sobre comorbilidades. La prevalencia de comorbilidades aumenta con la edad y es el sexo femenino en quien se ha demostrado la mayor prevalencia de dos o más enfermedades. Se ha determinado que los pacientes con obesidad desarrollan 10 años antes enfermedades concomitantes, como la diabetes mellitus tipo 2, que las personas que tienen peso normal ^(18,19). La obesidad y el sobrepeso están relacionados con múltiples condiciones, como intolerancia a los carbohidratos, dislipidemia, hipertensión, osteoartritis y algunas neoplasias. Así mismo, se ha demostrado asociación entre los diferentes grados de obesidad con el asma ⁽²⁰⁾. Según La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES III), el incremento de peso se asocia con aumento del colesterol total y elevación del colesterol LDL; ambos se relacionan directamente con riesgo coronario ⁽⁸⁾. La hipertensión se origina por un incremento del volumen circulante, que trae como consecuencia el aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial ⁽⁸⁾. La relación de la obesidad y las osteoartropatías

ha sido ampliamente estudiada y se cree que se genera por consecuencias biomecánicas, metabólicas y procesos inmunes que se desarrollan en la persona obesa. Las adipoquinas tienen un papel importante, pues son factores proinflamatorios que contribuyen al daño óseo y articular, lo que se suma al mayor estrés mecánico al que se encuentran sometidas las articulaciones a raíz del exceso de peso ⁽²¹⁾. La aparición de las neoplasias está determinada por el aumento del colesterol, precursor de hormonas sexuales como los estrógenos, los cuales promueven la aparición del cáncer de mama ⁽²²⁾.

- Determinación de las aptitudes y disposición del paciente para adoptar cambios en el estilo de vida. La obesidad es una patología que requiere intervención precoz desde diferentes puntos. Uno de los factores más influyentes para lograr un impacto positivo en la vida de un paciente obeso es su disposición y aptitud para iniciar un cambio en los estilos de vida. La motivación es esencial para que el paciente sea adherente al tratamiento y a las recomendaciones, ya que si el médico intenta generar cambios en los hábitos del paciente y este no está listo, el posible fracaso generará frustración y limitará las posibilidades ante un tratamiento futuro ⁽⁹⁾.

CONTEXTO GENÉTICO DE LA OBESIDAD

Como se ha mencionado anteriormente, la obesidad es una patología compleja y depende de numerosos factores para su desarrollo. Entre estos, el ambiente y la dieta son variables importantes. Sin embargo, a pesar de la exposición a los mismos factores, hay algunas personas

que desarrollan grados más severos de obesidad que otras. Esto se debe a la existencia de una susceptibilidad dada por la predisposición genética del individuo. Estos factores genéticos son los responsables en 40 a 70% de la variación en el IMC de la población. Mediante diferentes estudios se ha logrado establecer las variantes genéticas más comunes que incrementan el riesgo de obesidad ^(23,24).

La variabilidad genética presente en la obesidad puede ser poligénica o monogénica. La primera se presenta por sucesivos efectos acumulativos ante exposiciones constantes a diferentes factores del medio. De igual manera se ha comprobado que algunas mutaciones puntuales en un único gen son suficientes para producir hiperfagia y desencadenar obesidad, siendo este el caso de las formas monogénicas ^(25,26).

Se han encontrado más de 127 genes asociados a diferentes fenotipos de obesidad. En el estudio realizado por González y col. se evaluaron 7 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), de los cuales el rs1800497 estuvo fuertemente relacionado con la obesidad central ⁽²⁷⁾. Igualmente, un polimorfismo en el gen FTO (rs9939609) se ha convertido en uno de los blancos de múltiples investigaciones durante la última década. Un metaanálisis llevado a cabo por Frayling y col. ⁽²⁸⁾ encontró mayor riesgo de obesidad ante la presencia de este polimorfismo en el alelo A. Este mismo polimorfismo fue evaluado en sus formas heterocigótica (TA), homocigótica para la mutación (AA) y el tipo natural (TT) -es decir sin mutación- en 457 mujeres obesas en el estudio de De Luis y col. ⁽²⁷⁾. Los resultados mostraron que 49,7% (227 mujeres) tenían la forma TA, 21,9% (100 mujeres) la AA, mientras que 28,4% (130 mujeres) el genotipo TT ^(25,28). Además de estos 127 genes, más de 400 regiones cromosómicas se encuentran involucradas con la regulación del peso corporal y el desarrollo de obesidad, resaltando los polimorfismos genéticos relacionados con el síndrome metabólico ⁽²⁹⁾. Otro ejemplo documentado es el de más de una docena de polimorfismos de nucleótido simple que afectan el receptor 4 de melanocortina (MC4R), los cuales están asociados a diversos grados de obesidad ⁽²⁷⁾.

Otros dos genes estudiados, TMEM18 y SH2B1, son sitios de mutaciones asociadas a mayor riesgo de desarrollar obesidad y comorbilidades ⁽²⁴⁾. El TMEM18 es el gen de transmembrana y contiene uno de los locus más comunes y fuertemente asociado a la obesidad, identificado por el estudio de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) ⁽³⁰⁾. En un estudio realizado por Kalnina y col. se encontró que los individuos portadores del polimorfismo rs7561317 del TMEM18 tenían significativamente ($p < 0,015$) valores de IMC más elevados que los no portadores ⁽³⁰⁾. De igual manera, en el GWAS se encontró que el locus SH2B1 estaba relacionado con variaciones en el IMC. Prudente y col. estudiaron la ablación de dicho locus en ratones, encontrando el desarrollo de obesidad y, en ocasiones, diferentes grados de resistencia a la insulina como consecuencia a dicha variación ⁽³¹⁾. Se han hallado 5 polimorfismos en el SH2B1 (rs4788102, rs8055982, rs7498665, rs7359397 y rs3888190), de los cuales el rs4788102 se asoció a un mayor riesgo (OR 1,42) de presentar infarto agudo al miocardio (IAM). Estos datos permiten asociar el gen no solo a un incremento en el riesgo de desarrollar obesidad sino también a mayor susceptibilidad de presentar algunas de las comorbilidades más importantes en esta condición, lo cual es factor agravante que favorece la morbi-mortalidad ^(31,32).

Diferentes formas monogénicas de obesidad han sido estudiadas. Todas son raras y en general afectan el sistema regulador hipotalámico leptina-melanocortina ⁽²⁶⁾. Otras formas monogénicas de obesidad han sido documentadas desde la mitad del siglo XX, cuando el descubrimiento de modelos animales anormalmente obesos (ratones ob/ob) permitió a los investigadores evaluar a profundidad este tipo de mutaciones. Como ya se mencionó, en las formas monogénicas de obesidad se ven principalmente involucrados los genes con el sistema leptina-melanocortina; estos se asocian a diferentes grados de severidad de la obesidad, como se ve en la tabla 3 ^(24,25).

Una importante asociación entre las mutaciones en el sistema leptina-melanocortina con la obesidad y las comor-

Tabla 3. Obesidad monogénica debida a mutaciones en el sistema leptina-melanocortina.

Gen	Transmisión	Obesidad
Leptina	Recesiva	Muy severa, inicio temprano
Receptor de leptina	Recesiva	Muy severa, inicio temprano
POMC	Recesiva	Muy severa, inicio temprano
PC-1	Recesiva	Severa, inicio temprano
NTRK2	Dominante	Muy severa, inicio temprano
SIM1	Dominante	Muy severa, inicio temprano
MC4R	Dominante	Severa, inicio variable

Fuente: Greenspan's basic & clinical endocrinology.

bilidades fue evidenciada en un estudio llevado a cabo por Simonds y col. en animales y humanos. Hallaron que ciertas mutaciones que generaban un incremento en la leptina circulante no solo se asociaban a la presencia de obesidad, sino también a cifras tensionales elevadas en estos pacientes, descubrimiento importante, ya que la hipertensión arterial es una comorbilidad común en los pacientes con obesidad. Por tanto, aquellos con mutaciones en el sistema leptina-melanocortina tienen no solo mayor susceptibilidad al desarrollo de obesidad sino también a la presencia de hipertensión secundaria a su desorden metabólico ⁽³³⁾. Durante este mismo estudio, en los ratones que presentaban hipertensión y obesidad se evidenció la disminución de las cifras tensionales posterior a 5 días de administración periférica de leptina. Sin embargo, no se logró disminución del peso corporal. Por tanto, aún se requieren más estudios enfocados a posibles blancos genéticos para el tratamiento de la obesidad y de las comorbilidades asociadas ⁽³³⁾.

El MC4R (receptor 4 de melanocortina) un receptor ubicado en diferentes núcleos del cerebro, es un importante protagonista en la obesidad monogénica y se ha establecido que el segundo locus más importante asociado al IMC está ubicado en el gen MC4R. En los últimos años, diversos estudios se han enfocado en dilucidar la mutación y la presentación de la obesidad originada por las alteraciones en el gen de dicho receptor. Para los estudios se emplea un modelo de ratón (Mc4r), el cual expresa una delección en la mayoría de las regiones codificantes para el MC4R. En este modelo se ha evidenciado un síndrome compuesto por ganancia de peso e incremento del crecimiento longitudinal, ello asociado a hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e hiperleptinemia, con mayor severidad en homocigotos y una forma intermedia en heterocigotos ⁽³⁴⁾.

Diferentes estudios han hallado asociación entre el polimorfismo rs17782313 del gen MC4R con variaciones en la circunferencia de la cintura y el

Tabla 4. Variantes genéticas comunes relacionadas a la obesidad.

Localización cromosómica	Genes involucrados	OR para obesidad
16q12	FTO	1,25
918q21	MC4R	1,14
2	TMEM18	1,20
16p11	SH2B1	1,10
1p31	NEGR1	1,06
11p14	BDNF	1,05

Fuente: Greenspan's basic & clinical endocrinology.

peso corporal; además, este polimorfismo se encuentra relacionado con mayor ingesta calórica^(24,34,35). En un estudio de casos y controles realizado por Beckers y col. se demostró que los portadores del alelo asociado a este polimorfismo presentaban 42% más riesgo de desarrollar obesidad, mientras que en otro estudio con 7 052 pacientes, ejecutado por Corella y col. no se encontró significancia estadística en ninguna de las asociaciones de este polimorfismo con el IMC y otras variables estudiadas^(34,35).

En el GWAS se encontró la asociación de 32 locus con variaciones en el IMC y predisposición al desarrollo de obesidad. En la tabla 4 se encuentran los principalmente asociados y su respectivo OR para el desarrollo de obesidad⁽²⁴⁾.

CONCLUSIONES

La obesidad es una patología que cobra gran relevancia en la actualidad, hasta llegar a considerarse como un problema de Salud Pública⁽¹⁾. Es una condición crónica de etiología multifactorial y que depende de interacciones complejas entre el medio y la constitución genética del sujeto, razón por la cual su abordaje clínico debe ser integral y completo, buscando abarcar todas las esferas personales del individuo e incluir los factores hereditarios que tienen un papel muy importante en el inicio y desarrollo de la obesidad. Sin olvidar uno de los factores más influyentes en lograr un impacto positivo en la vida de los pacientes, como lo son su disposición y motivación, ambos esenciales para lograr una buena adherencia al tratamiento y a los cambios en el estilo de vida. El paciente debe estar listo; si no, será un posible fracaso que generará frustración y limitará los posibles tratamientos futuros^(2,9). Esta complejidad genética es la que permite comprender las diferencias fenotípicas de los diversos pacientes obesos. Así mismo, presenta un enfoque desde distintos ámbitos involucrados con la historia natural de la enfermedad y llevan a entender la necesidad de un abordaje individual de los pacientes obesos^(23,24).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agredo RA, García ES, Osorio C, Escudero N, López-Albán CA, Ramírez-Vélez R. Obesidad abdominal y ausentismo por causa médica en una empresa de la industria metalmeccánica en Cali, Colombia. *Rev Peru Med Salud Publica*. 2013;30(2):251-5.
- Carnero M, Álvarez P, Molaes A, Álvarez M, Carnero O, Arias JR, et al. Aplicación de un protocolo de tratamiento de obesidad durante 2 años. *Nutr Hosp*. 2014;29 (2):300-4. Doi: 10.3305/nh.2014.29.2.7088.
- Liu Y, Maekawa T, Yoshida K, Furuse T, Kaneda H, Wakana S, et al. ATF7 ablation prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478(2):696-702. Doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.009.
- Aguilera CM, Olzua J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr Hosp*. 2013;28(Suppl 5):44-55. Doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6917.
- Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, Pérez-Cotapos MLS, Vergara RL, Manca M, et al. Estadísticas sanitarias mundiales 2012. 2012:81-7.
- Mariel A, Outomuro D. Aparato digestivo, obesidad y cáncer. *Rev Gastroenterol Perú*. 2010;30(1):55-9.
- An R, Andrade F, Chiu CY. Overweight and obesity among U.S. adults with and without disability, 1999–2012. *Prev Med*. 2015;2:419-22. Doi: 10.1016/j.pmedr.2015.05.001.
- Fundación Colombiana de Obesidad FUNCOBES. Guías colombianas para el manejo científico de la obesidad y sobrepeso. 2012;1–82.
- Ogden C, Lamb M, Carroll M, Flegal KM. Obesity and socioeconomic status in children and adolescents: United States, 2005–2008. *NCHS data brief*. 2010;51.
- Kasper DL, Harrison TR, editors. *Harrison's principles of internal medicine* Vol. 2: Evaluation and management of obesity, chapter 416. 19. ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2015.
- Rodríguez Doñate B, García Llana H, de Cos Blanco AI. Presentación de una estrategia interdisciplinaria y de carácter grupal para el tratamiento integral de la obesidad (Programa EGO). *Actividad Dietética*. 2010 Apr;14(2):90–5. Doi: 10.1016/S1138-0322(10)70017-1.
- Jorquera C, Cancino J. Ejercicio, obesidad y síndrome metabólico. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(3):227-35. Doi: 10.1016/S0716-8640(12)70305-X.
- Crespo-Salgado JJ, Delgado-Martín JL, Blanco-Iglesias O, Aldecoa-Landesa S. Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47(3):175-83. Doi: 10.1016/j.aprim.2014.09.004.
- Ramírez R, Agredo RA. El sedentarismo es un factor predictor de hipertrigliceridemia, obesidad central y sobrepeso. *Comité Nacional de Nutrición*. [Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of obesity]. *Arch Argent Pediatr*. 2011 Jun;109(3):258-68. Doi: 10.1016/S0120-5633(12)70109-2.
- Ariza C, Ortega-Rodríguez E, Sánchez-Martínez F, Valmayor S, Juárez O, Pasarin MI y col. La prevención de la obesidad infantil desde una perspectiva comunitaria. *Aten Primaria*. 2015;47(4):246-55. Doi: 10.1016/j.aprim.2014.11.006.
- Raimann X. Obesidad y sus complicaciones. *Rev Med Clin Condes*. 2011;22(1):20-6. Doi: 10.1016/S0716-8640(11)70389-3.
- Moreno M. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(2):124-8. Doi: 10.1016/S0716-8640(12)70288-2.
- Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinología y Nutrición*. 2004;51(5):254–65. Doi: 10.1016/S1575-0922(04)74614-8.
- Micciolo R, Canal L, Minniti A, Mazzali G, Fantin F, Corzato F, Antonioli A, Harris TB, Zamboni M. The association between excess weight and comorbidity and self-rated health in the Italian population. *Ann Epidemiol*. 2013 Apr;23(4):172-8. Doi: 10.1016/j.annepidem.2013.02.003.
- Martin-Rodríguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes Res Clin Pract*. 2015 May 12. Doi: 10.1016/j.orcp.2015.04.003.
- Sánchez Naranjo JC, López Zapata DF, Pinzón Duque OA. Osteoarthritis, obesidad y síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol*. Septiembre 2014;(3):146-54. Doi: 10.1016/S0121-8123(14)70163-X.
- Mazzarella L, Disalvatore D, Bagnardi V, Rotmensz N, Galbiati D, Caputo S, Curigliano G, Pelicci PG. Obesity increases the incidence of distant metastases in oestrogen receptor-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(17):3588-97. Doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.016.
- Foulds W, Kelly SA, Pomp D. Advances in comparative genetics: influence of genetics on obesity. *Br J Nutr*. 2011;106:1-10. Doi: 10.1017/S0007114511001905.
- Kanaya AM, Valses C. Obesity. En: Gardner DG, Shoback D. *Greensan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9a ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2011:699-711.
- Sevilla S, Hubal MJ. Genetic modifiers of obesity and bariatric surgery outcomes. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23:43-8. Doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.017.
- Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(19):338-44. Doi: 10.3238/arztebl.2013.0338.
- Duran-Gonzalez J, Ortiz I, Gonzalez E, Ruiz N, Ortiz M, Gonzalez A, et al. Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-American population from South Texas. *Arch Med Res*. 2011;42:523-31. Doi: 10.1016/j.arcmed.2011.10.010.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94.
- De Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, De la Fuente B. Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with metabolic syndrome in obese female patients. *J Diabetes Complications*. 2013;27:346-50. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.02.003.
- Karmelic I, Lovric J, Bozina T, Ljubic H, Vogrinc Z, Bozina N, et al. Adiponectin level and gene variability are obesity and metabolic syndrome markers in a young population. *Arch Med Res*. 2012;43:145-53. Doi: 10.1016/j.arcmed.2012.02.004.

31. Prudente S, Copetti M, Morini E, Mendoca C, Andreozzi F, Chandalia M, et al. The SH2B1 obesity locus and abnormal glucose homeostasis: Lack of evidence for association from a meta-analysis in individuals of European ancestry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:1043-9. Doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.001.
32. Kalnina I, Zaharenko L, Vaivade I, Rovite V, Nikitina-Zake L, Peculis R, et al. Polymorphisms in FTO and near TMEM18 associate with type 2 diabetes and predispose to younger age at diagnosis of diabetes. *Gene.* 2013;527:462-8. Doi: 10.1016/j.gene.2013.06.079.
33. Prudente S, Morini E, Larmon J, Andreozzi F, Di Pietro N, Nigro A, et al. The SH2B1 obesity locus is associated with myocardial infarction in diabetic patients and with NO synthase activity in endothelial cells. *Ath.* 2011;219:667-72. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.019.
34. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, et al. Leptina media el incremento en la presión sanguínea asociada con obesidad. *Cell.* 2014;159:1404-16.
35. Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):482-94. Doi: 10.1016/j.bbdis.2013.05.004