

**IMPACTO PRESENTE Y FUTURO DE
LA OBESIDAD: NUEVOS
BIOMARCADORES, EL ÍNDICE TYG**

Discurso leído en el acto de su recepción como
Académico Correspondiente en Alcalá de Henares por

Dr. D. Fernando Vidal-Ostos de Lara

el día 21 de mayo de 2024

**IMPACTO PRESENTE Y FUTURO DE
LA OBESIDAD: NUEVOS
BIOMARCADORES, EL ÍNDICE TYG**

IMPACTO PRESENTE Y FUTURO DE LA OBESIDAD: NUEVOS BIOMARCADORES, EL ÍNDICE TYG

Discurso leído en el acto de su recepción como
Académico Correspondiente en Alcalá de Henares por
Dr. D. Fernando Vidal-Ostos de Lara
el día 21 de mayo de 2024

Arrecife (Lanzarote), Hotel Lancelot Playa

ÍNDICE

ÍNDICE	5
INTRODUCCIÓN.....	9
1.Obesidad.....	9
1.1 Definición, diagnóstico y clasificación.	9
1.2 Etiopatogenia de la Obesidad.	24
1.2.1 Desequilibrio calórico-metabólico.	28
1.2.2 Determinantes ambientales, familiares y comunitarios.	29
1.2.3 Genética y modificaciones epigenéticas.	30
1.2.4 Papel de la Microbiota.	31
1.3 Manifestaciones fisiopatológicas asociadas al exceso de peso.	32
➤ Dismetabolismo de los hidratos de carbono: resistencia a la insulina.	32
➤ Resistencia a la Insulina.	34
➤ Alteraciones del metabolismo lipídico: Dislipemia.	36
➤ Inmunocompetencia e inflamación.	37
➤ Aumento del tono simpático vascular y arteriosclerosis.	37
➤ Esteatosis hepática.	38
➤ Pro-oncogénesis.	39
➤ Otras manifestaciones fisiopatológicas relacionadas con la obesidad.	39
1.4 Comorbilidades clínicas asociadas a la Obesidad.	40
➤ Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).	41
➤ Hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.	42

➤ Hígado graso no alcohólico o Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE).	43
➤ Síndrome metabólico.	44
➤ Nefropatías.	45
➤ Procesos oncológicos y cáncer.	46
➤ Otras complicaciones relacionadas con el exceso de peso.	46
1.5 Pandemia global de la obesidad: aspectos epidemiológicos.	48
2.Tratamiento de la Obesidad.	52
2.1Cambios en el estilo de vida y peso corporal.....	53
2.2 Tratamiento médico nutricional para la pérdida de peso.	54
2.3. Dietas con diferente distribución de macronutrientes.	55
2.3.1. Micronutrientes dietéticos: obesidad y tratamiento de la pérdida de peso.	56
2.3.2 Crononutrición: dietas intermitentes y cronorestringidas.	56
2.4 Actividad física y ejercicio programado.	57
2.5 Estrategias farmacológicas.	58
2.5.1 Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y su receptor (GLP-1R).	59
2.6 Probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal.	61
2.7 Terapia cognitivo-conductual y educación nutricional.	62
2.8 Cirugía de la obesidad.	62
3.Medicina personalizada de precisión.	63
3.1 Nutrición estratificada, personalizada y de precisión.	64
3.2 Biomarcadores de predicción y prescripción personalizada.	68
3.3 Marcadores lipídicos y de resistencia a la insulina: Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG).	69
CONCLUSIÓN.	72

PERSPECTIVAS FUTURAS.....	74
REFERENCIAS.	77

INTRODUCCIÓN.

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias,
Ingenierías y Humanidades de Lanzarote
Señoras y señores académicos
Amigos

1. Obesidad.

1.1 Definición, diagnóstico y clasificación.

La obesidad ha sido definida como un síndrome de carácter crónico reversible, que se caracteriza por un acúmulo anormal de grasa corporal, que está habitualmente asociado a un peso corporal desproporcionadamente alto respecto a la altura del paciente (1). Tanto el sobrepeso como la obesidad son el resultado de un desequilibrio entre ingesta y gasto energético, desempeñando un crucial papel los factores genéticos, psicológicos, ambientales, desequilibrios dietéticos y el sedentarismo, entre otros (2). El exceso de peso puede dañar la salud y/o calidad de vida del paciente (3), estando relacionado con diversas morbilidades y

mortalidad prematura (4). La obesidad se puede clasificar en función de la distribución corporal de este exceso o acúmulo de grasa (1,5–7) en :

1. **Obesidad central, abdominal, androide o tipo “manzana” (Figura 1;A)**, que se caracteriza por la acumulación anormal de grasa en la región abdominal/tronco, que a su vez se puede clasificar en:
 1. **Obesidad androide subcutánea**, donde la acumulación grasa se localiza preferentemente en la región subcutánea abdominal.
 2. **Obesidad androide perivisceral**, donde la acumulación grasa se localiza en la región intraabdominal, depositándose preferentemente alrededor de los órganos.
2. **Obesidad periférica, glútea/gluteofemoral, ginecoide o tipo “pera” (Figura 1;B)**, en la que el acúmulo graso predomina en la zona glútea/femoral, de las extremidades inferiores.
3. **Obesidad homogénea**, que cursa con un exceso de grasa generalizada, sin que exista una región anatómica específica de preferencia en el depósito adiposo.

La obesidad androide o tipo “manzana” es más prevalente en el sexo masculino y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas como diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), hígado graso no alcohólico (HGNA) o recientemente renombrada Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE) (8), enfermedad cardiovascular (ECV), artrosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), síndromes psicológicos/psiquiátricos, cáncer (mama, endometrio, ovario, hígado, colon,...), entre otras manifestaciones y comorbilidades

(7,9,10). Por otra parte, la obesidad tipo ginecoide o tipo “*pera*”, más frecuente en mujeres, se ha correlacionado con mayor riesgo de complicaciones de tipo mecánico osteo-articulares, alteraciones vasculares y endocrinas o tumorales, aunque con una menor predisposición al desarrollo de complicaciones cardiometabólicas que el tipo androide (1,7,9,10).

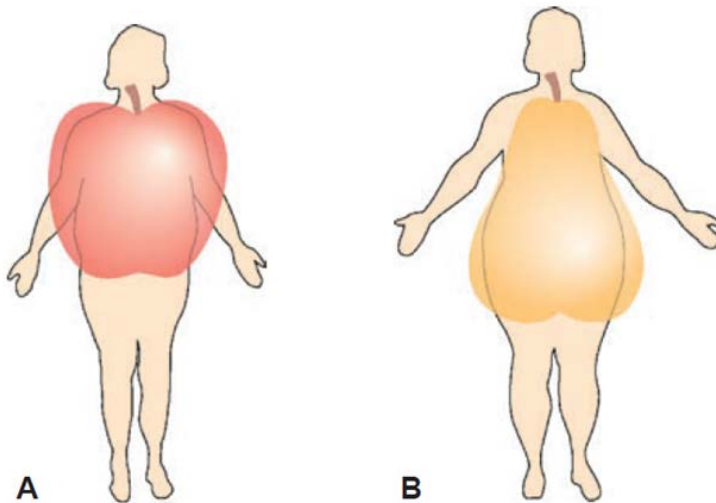


Figura 1: Distribución de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo u obesidad central (visceral), también llamada obesidad “*tipo manzana*” (A); obesidad de la parte inferior del cuerpo o periférica (subcutánea) también llamada obesidad “*tipo pera*” (B). Adaptado de Pérez Arellano et al 2013.

Diagnóstico y clasificación.

El exceso de peso se estratifica, dependiendo del indicador métrico utilizado, en diferentes categorías (11). La escala más utilizada en la práctica es el Índice de Masa Corporal (IMC), aunque otros como el perímetro de la cintura, el índice cintura-cadera, pliegues cutáneos (Plicimetría), destacan por su reproducibilidad, sencillo uso, bajo coste y por la medida de regiones anatómicas y depósitos grasos específicos (1). Por otro lado, existen métodos y tecnologías

más avanzadas, sensibles y específicas para caracterizar el tipo de obesidad que presenta cada paciente (9), mediante la Bioimpedanciometría (BIA), Absorciometría con rayos X de energía dual (DEXA/DXA), Hidrodensitometría, Pletismografía de desplazamiento de aire (BOP-POD®), o técnicas de imagen como son la Ecografía, Tomografía axial computarizada (TAC) o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Cada una de ellas tienen distintas utilidades dependiendo en función del campo en el que se lleve a cabo y necesidades clínicas concretas (1,9,12).

Normalmente, una mayor sensibilidad y especificidad de la valoración de depósitos grasos se acompaña de un mayor coste, como la necesidad de utilización de equipos específicos y operadores especializados en la realización e interpretación de los resultados, por lo que estos últimos se reservan para casos puntuales y/o en ciertos estudios de investigación (9). Las determinaciones de la composición corporal son útiles para evaluar la efectividad de las intervenciones nutricionales y monitorizar cambios asociados al crecimiento y a ciertas enfermedades metabólicas (9).

Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC o índice de *Quetelet*, es el parámetro clínico más utilizado en la práctica para llevar a cabo la clasificación de las personas que padecen sobrepeso u obesidad (1), cuyo cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$\mathbf{IMC} \text{ (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura}^2\text{(m}^2\text{)}}$$

El IMC permite categorizar el grado de obesidad de los pacientes, el cual tendrá implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas (13). La Organización Mundial de la Salud (OMS), establece el

punto de corte para definir el sobrepeso en aquellos pacientes que presente un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y la obesidad en aquellos con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (**Tabla 1**). Un IMC elevado se asocia con mayor riesgo de presentar patología cardiometabólicas y comorbilidades asociadas (1,13). La estimación de la circunferencia de la cintura potencia el valor predictivo del IMC como factor de riesgo cardiovascular (13); otros factores influyentes a tener en cuenta son la edad, el sexo, la etnia y datos geosociales, entre otros (2).

Tabla 1: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basada en el índice de masa corporal (IMC) y los riesgos de salud asociados.

	IMC (kg/m^2)	Riesgo
Insuficiencia ponderal	< 18,5	
Intervalo normal	18,5 – 24,9	
Sobrepeso	$\geq 25,0$	Aumentado
Pre-obesidad	25,0 – 29,9	Aumentado
Obesidad	$\geq 30,0$	Moderado
Obesidad clase I	30,0 – 34,9	Elevado
Obesidad clase II	35,0 – 39,9	Muy elevado
Obesidad clase III	$\geq 40,0$	Extremadamente elevado

A pesar de que el IMC es un índice útil para clasificación de los pacientes con sobrepeso u obesidad, existen ciertas limitaciones, que deben considerarse en la actuación clínica (13,14). En efecto, a igualdad de peso, la masa grasa presenta un mayor volumen que la masa magra (1) y, en consecuencia, las limitaciones en el uso del IMC, corresponden a pacientes de edad avanzada (pueden presentar peso normal o bajo acompañado de un exceso de grasa), determinados grupos étnicos, deportistas de élite (presentan un peso e IMC alto, a expensas de un alto contenido en masa muscular), dimorfismos sexuales (6,15), o en situaciones de embarazo, dando un reflejo de la percepción antropométrica y composición corporal del paciente de manera errónea. Además, la

fórmula del IMC no discrimina por sexo y fisiológicamente las pacientes de sexo femenino tienden a presentar mayor contenido en grasa corporal (13,15).

La OMS, basándose en el IMC, asigna a la obesidad tres categorías, correlacionándolas proporcionalmente con una mayor morbilidad y mortalidad (16). A pesar de ello, el creciente incremento de la prevalencia del exceso de peso, ha hecho que recientemente se propongan dos nuevas categorías: “*super-obesidad*”, para aquellos pacientes con un IMC $>50 \text{ kg/m}^2$ y “*super-super-obesidad*”, para aquellos que presenten un IMC $> 60 \text{ kg/m}^2$, ambas asociadas a una elevación del riesgo de padecer patologías relacionadas con la adiposidad e incluso con el propio tratamiento (17,18).

En las estimaciones realizadas basadas en el IMC existe una “*paradoja*”, es el caso de que un paciente puede padecer obesidad (alto contenido en masa grasa) con un IMC dentro del rango de la normalidad ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), debido a una disminución de la masa magra. Esta caracterización de los pacientes recibe el nombre de “*Normal-weight obesity*” (19). De hecho, se ha observado que estos paciente tienen un mayor riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la obesidad (19,20). Clásicamente se observó que los pacientes con mayor IMC presentaban con un mayor riesgo de mortalidad (1,21). Un reciente estudio (22), que agrupa datos individuales (unos 4 millones de individuos de 189 estudios que fueron seguidos de media durante 13,7 años), ha revelado que el intervalo de IMC asociado a menores tasas de mortalidad se situaba en torno a los $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$, y que los valores inferiores a este intervalo se asociaban a una mayor tasa de mortalidad (1,22).

La teoría actual postula que el IMC tiene asociaciones en forma de “*J tendida*” con la mortalidad general y un IMC más bajo (18,5

kg/m²), lo que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (**Figura 2**).

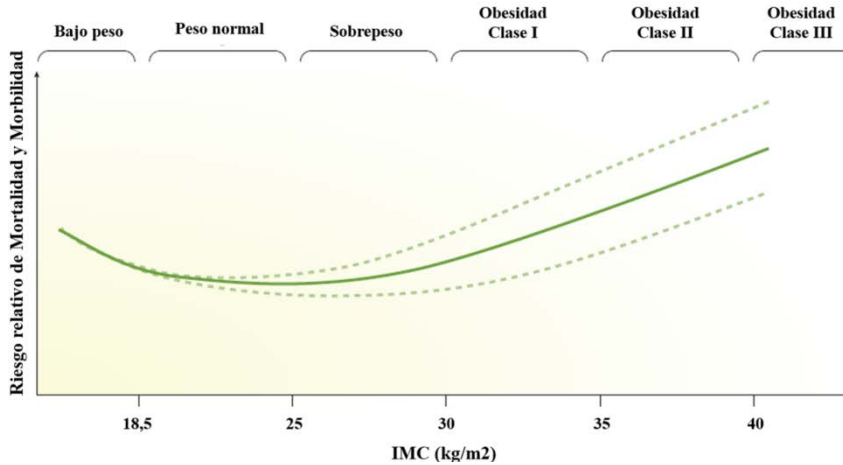


Figura 2: La relación entre el índice de masa corporal y el riesgo de mortalidad y morbilidad. El gráfico muestra el mayor riesgo para la salud asociado a la delgadez extrema y la obesidad. Además, las líneas discontinuas superior e inferior ilustran la idea de que la relación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y los resultados de salud puede ser modulada por varios factores. Adaptada de *Muniesa et al (2017)*.

El cálculo del IMC debería medirse de forma rutinaria en los entornos de atención primaria (1) como estimación indirecta de la grasa corporal del paciente (9). Los puntos de corte propuestos fueron descritos en 1998 por la OMS (2); aunque no es un índice preciso de adiposidad, es altamente predictivo del riesgo cardiometabólico (23). El hecho de que pacientes asiáticos o americanos poseían un mismo e incluso mayor riesgo de padecer complicaciones asociadas a la obesidad presentando un IMC igual o menor que un paciente europeo (24,25), hizo que se propusieran nuevos puntos de corte en función de la etnia y la localización geográfica a la que pertenezca el paciente (3).

La evaluación del IMC debe ir acompañada de indicadores de la distribución grasa y composición corporal (como el perímetro de la cintura, plicometría o bioimpedanciometría, entre otros), junto con otras características del paciente, como la presión arterial, los niveles de glucosa, triglicéridos (TG) y colesterol, (1), estilo de vida (26), con el fin de definir con mayor precisión el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad y caracterizar morbidotipos (27).

Perímetro de la cintura

El perímetro de la cintura (PC) permite evaluar clínicamente de manera práctica la distribución de la grasa abdominal (11,28). Esta medida se realiza mediante una cinta métrica y tomando como referencia ambas crestas ilíacas (**Figura 3**), determinando un valor antropométrico expresado en centímetros (cm) (7,13,29).

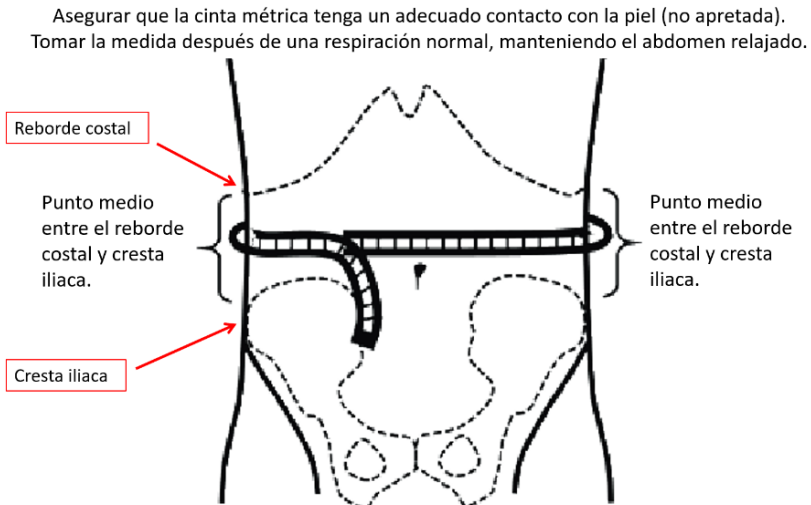


Figura 3: Procedimiento para la medida de la circunferencia de la cintura.
Adaptado de *Rozman Borstnar C et al, 2016.*

Este método es especialmente útil para un IMC < 35 kg/m² (18,26). El valor predictivo del IMC aumenta al combinarlo con el PC (13), ya que aporta información de la distribución del exceso de grasa corporal en los pacientes obesos (26). Se distinguen distintos puntos de corte del PC en función al sexo del paciente, a diferencia de los puntos de corte establecidos en función al IMC según la clasificación establecida por la OMS (15).

Este instrumento permite categorizar a los pacientes en función de su situación cardiovascular, resultado un riesgo aumentado para aquellos valores de PC superiores a 94 cm para varones y superiores a 80 cm para mujeres, y riesgo grave para PC mayores que 102 cm y 88 cm, para varones y mujeres, respectivamente (**Tabla 2**).

Tabla 2: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud basada en el Perímetro de la cintura y los riesgos de salud asociados (2022).

Riesgo de Obesidad determinado por el perímetro de la cintura.		
	Riesgo aumentado	Riesgo grave
Varón	> 94 cm	> 102 cm
Mujer	> 80 cm	> 88 cm

Tabla adaptada de *Obesity (OMS, 2022)* y *Alterations in Nutritional Status (Porth CM, 2014)*.

Índice cintura-cadera e índice cintura-altura

El índice cintura-cadera y el índice cintura-altura también se han propuesto para reflejar la evaluación del riesgo asociado a la obesidad (1,11). Por razones prácticas, de comparabilidad y de practicidad, el IMC sigue siendo el indicador de adiposidad más frecuentemente utilizado. Ambos índices se calculan como:

$$\text{Índice cintura/cadera} = \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Cadera (cm)}}$$

$$\text{Índice cintura/altura} = \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Altura (cm)}}$$

Pliegues cutáneos (plicometría)

La plicometría es una técnica basada en la medición de los pliegues cutáneos mediante la utilización de un compás o plicómetro (**Figura 4; A**) en diferentes áreas anatómicas del cuerpo (**Figura 4; B**), la cual expresa su medida en cm (30). Esta técnica aporta de una forma rápida, sencilla, económica y no invasiva, la estimación de la distribución corporal grasa de regiones concretas, (pliegue bicipital, abdominal, tricipital, etc.) normalmente correspondiente a la grasa subcutánea (11).

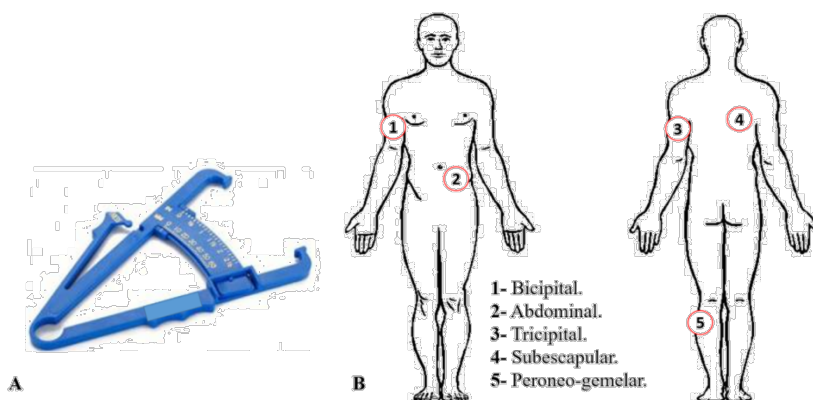


Figura 4: A) Plicómetro; B) diferentes regiones anatómicas en la que se aplican las mediciones de plicometría.

Adaptado de Brajkovich et al, 2019.

Estas medidas finalmente son interpretadas mediante tablas ponderadas adaptadas a cada población (11), donde se diferencian en base al sexo y edad del paciente (Figura 5), estableciendo el

riesgo asociado a su correspondiente porcentaje de grasa corporal (30).

VALORES DE REFERENCIA PARA HOMBRES																		
EDAD	18-20	2.0	3.9	6.2	8.5	10.5	12.5	14.3	16.0	17.5	18.9	20.2	21.3	22.3	23.1	23.8	24.3	24.8
	21-25	2.5	4.9	7.3	9.5	11.6	13.6	15.4	17.0	18.6	20.0	21.2	22.3	23.3	24.2	24.9	25.4	25.8
	26-30	3.5	6.0	8.4	10.6	12.7	14.6	16.4	18.1	19.6	21.0	22.3	23.4	24.4	25.2	25.9	26.5	26.9
	31-35	4.5	7.1	9.4	11.7	13.7	15.7	17.5	19.2	20.7	22.1	23.4	24.5	25.5	26.3	27.0	27.5	28.0
	36-40	5.6	8.1	10.5	12.7	14.8	16.8	18.6	20.2	21.8	23.2	24.4	25.4	26.5	27.4	28.1	29.0	29.0
	41-45	6.7	9.2	11.5	13.8	15.9	17.8	19.6	21.3	22.8	24.7	25.5	26.6	27.6	28.4	29.1	29.7	30.1
	46-50	7.7	10.2	12.6	14.8	16.9	18.9	20.7	22.4	23.9	25.3	26.6	27.7	28.7	29.5	30.2	30.7	31.2
	51-55	8.8	11.3	13.7	15.9	18.0	20.0	21.8	23.4	25.0	26.4	27.6	28.7	29.7	30.6	31.2	31.8	32.2
	+56	9.9	12.4	14.7	17.0	19.1	21.0	22.8	24.5	26.0	27.4	28.7	29.8	30.8	31.6	32.3	32.9	33.3
			LEAN					IDEAL			AVERAGE				ABOVE AVERAGE			

VALORES DE REFERENCIA PARA MUJERES																		
EDAD	18-20	11.3	13.5	15.7	17.7	19.7	21.5	23.2	24.8	26.3	27.7	29.0	30.2	31.3	32.3	33.1	33.9	34.6
	21-25	11.9	14.2	16.3	18.4	20.3	22.1	23.8	25.5	27.0	28.4	29.6	30.9	31.9	32.9	33.8	34.5	35.2
	26-30	12.5	14.8	16.9	19.0	20.9	22.7	24.5	26.1	27.6	29.0	30.3	31.5	32.5	33.5	34.4	35.2	35.8
	31-35	13.2	15.4	17.6	19.6	21.5	23.4	25.1	26.7	28.2	28.6	30.9	32.1	33.2	34.1	35.0	35.8	36.4
	36-40	13.8	16.0	18.2	20.2	22.2	24.0	25.7	27.3	28.8	30.2	31.5	32.7	33.8	34.8	35.6	36.4	37.0
	41-45	14.4	16.7	18.8	20.8	22.8	24.6	26.3	27.9	29.4	30.8	32.1	33.3	34.4	35.4	36.3	37.0	37.7
	46-50	15.0	17.3	19.4	21.5	23.4	25.2	26.9	28.6	30.1	31.5	32.8	34.0	35.0	36.0	36.9	37.6	38.3
	51-55	15.6	17.9	20.0	22.1	24.0	25.9	27.6	29.2	30.7	32.1	33.4	34.6	35.6	36.6	37.5	38.3	38.9
	+56	16.3	18.5	20.7	22.7	24.6	26.5	28.2	29.8	31.3	32.7	34.0	35.2	36.3	37.2	38.1	38.9	39.5
			LEAN					IDEAL			AVERAGE				ABOVE AVERAGE			

Figura 5: Tablas de referencias para la valoración de la Plicometría, diferenciado por sexo y edad. Obtenida de www.bulevip.com (11).

Bioimpedanciometría (BIA)

La BIA se fundamenta en una mayor o menor capacidad de los tejidos biológicos en conducir corriente eléctrica en función de sus características biológicas (31). La resistencia al paso de corriente eléctrica de los tejidos corporales depende de su composición, donde la masa grasa actúa como aislante y la masa libre de grasa como conductor (11,28). Existen diferentes equipos, entre ellos:

- Bipolar: 2 puntos de contacto (pierna y brazo ipsilateral).
- Tetrapolar: 4 puntos de contacto (las cuatro extremidades), siendo esta la más utilizada en la práctica clínica.

- Octopolar: 8 puntos de contacto (tronco, piernas, brazos, mitad superior e inferior, lado derecho e izquierdo), más utilizada en medicina deportiva.

La BIA es una técnica económica, de fácil uso y aplicable a un gran número de pacientes. Las posibles fuentes de error en BIA son las diferencias en la longitud de las extremidades ó ausencia de alguna de ellas, además la actividad física, el estado nutricional, el nivel de hidratación, ciertas fases de ciclo ovulatorio y la colocación individual de los electrodos (28,32), pueden afectar a los resultados. Por lo que ocasionalmente puede presentar una baja reproducibilidad (11), siendo una técnica útil como complemento a los parámetros antropométricos, o cuando no se dispone de los medios para realizar de forma adecuada las mediciones biométricas o en ausencia de protocolos bien definidos (31).

Tabla 3: Clasificación poblacional en función del porcentaje de grasa corporal total.

	Porcentaje de Grasa corporal (%)	
	Hombre	Mujer
Delgado	< 8,0	<15,0
Óptimo	8,1 a 15,9	15,1 a 20,9
Ligero sobrepeso	16,0 – 20,9	21,0 a 25,9
Sobrepeso	21,0 a 24,9	26,0 a 31,9
Obeso	≥25,0	≥ 32,0

Adaptado de *Obesity (OMS, 2022)* y *Alterations in Nutritional Status (Porth CM, 2014)*.

La medición del ángulo de fase (MAF) o el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica “clásico” (BIVA “clásico”) es un marcador de masa e integridad celular, dando un valor lineal cuyo cálculo se basa en la relación entre características físicas celulares

como la resistencia¹ y la reactancia², pudiendo variar entre 0° y 90° (33). Una persona sana su MAF variará de 6° a 8°, y un MAF por debajo de 4° presenta un valor pronóstico para numerosas patologías (34). Un circuito solo con resistencia y sin reactancia tendrá un ángulo de 0°, mientras que un circuito que posea solo reactancia y ninguna resistencia tendrá un ángulo de fase de 90°. La MAF surgió para superar ciertas limitaciones de la BIA, al obtener una mayor precisión, siendo un buen indicador nutricional en adultos y niños, así como en diferentes condiciones clínicas (35).

Absorciometría con rayos X de energía dual (DEXA)

La DEXA/DXA se basa en la diferente atenuación que experimentan al atravesar los diferentes tejidos del organismo dos haces de rayos X uno de alta energía y otro de baja energía (11,28), mediante la cual se obtiene de forma indirecta la masa grasa. Esta técnica distingue al organismo en tres compartimentos: Hueso, Grasa y Masa libre de grasa (28).

El correcto estudio de la composición corporal a través de modelos multicompartimentales reduce el posible error de las estimaciones de grasa y masa magra, y aumenta la precisión (11). Las principales limitaciones de esta técnica son el relativamente alto coste, baja disponibilidad y la exposición a la radiación, aunque es baja (1,11).

Hidrodensitometría

La hidrodensitometría o pesaje hidrostático, implica la estimación de la densidad corporal (11,28), basada en el *principio de Arquímedes* que establece que cuando un cuerpo se sumerge en

¹Resistencia: oposición de un conductor biológico al flujo de una corriente eléctrica alterna.

²Reactancia: efecto de la resistencia debido a la capacitancia (propiedad de un cuerpo de mantener una carga eléctrica).

fluido, este es impulsado por una fuerza contraria igual al peso del fluido desplazado (11,36), pudiendo extrapolarse a que la relación entre el peso y volumen es diferentes entre la masa grasa y magra (1). Por tanto este método estima el agua movilizada por una persona, cuando está completamente sumergido en una piscina adaptada y, en combinación con las mediciones del volumen pulmonar residual³, puede proporcionar una medida precisa del volumen a partir de la cual se estima la densidad corporal y, con ello, el contenido de masa grasa (28). Esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva, haciéndola apta para niños y embarazadas. Y aunque es una técnica relativamente precisa (1), su alto coste y complejidad en cuanto a tiempo y dificultad de la técnica hace que quede relegada sobre todo al campo de la investigación (9,25).

Pletismografía de desplazamiento de aire

La Pletismografía por desplazamiento de aire (BOP-POD®) es una técnica no invasiva utilizada para la estimación de la composición corporal de una persona, y comparte algunos principios físicos con la hidrodensitometría, aunque se basa en el desplazamiento de aire en lugar del de agua (1,28). Esta técnica está basada en la *Ley de Boyle-Mariotte*, en la que se postula la asociación entre presión y volumen para determinar el volumen corporal total para un individuo sentado dentro una cámara (37). El volumen corporal es estimado como la diferencia entre el volumen de aire en una cámara vacía (BOP-POD®) y el volumen de aire desplazado en la cámara cuando el paciente se encuentra dentro de ella (28,37). Una vez estimado el volumen corporal total, se estima la densidad promedio del tejido magro y restándola a la masa corporal total se determina indirectamente la grasa corporal total (11,28). A pesar de ser una técnica precisa, su alto coste, requisitos técnicos y

³ Volumen pulmonar residual: volumen de gas que permanece en los pulmones después de una espiración forzada (1.200 ml aproximadamente).

estimación indirecta de la densidad corporal, hace que esta técnica no esté implantada como prueba de rutina en la práctica clínica diaria (1).

Técnicas de Imagen: Ecografía, Tomografía axial computarizada (TAC) y Resonancia magnética nuclear (RMN)

La Ecografía o ultrasonografía (US), es un procedimiento diagnóstico basado en la emisión de ondas de ultrasonidos, con el fin de obtener imágenes en 2D o 3D de regiones anatómicas concretas (38), siendo una técnica segura y no invasiva, que está en auge en el campo de la endocrinología y la nutrición clínica. La aplicación del US en nutrición clínica permite evaluar el tejido adiposo subcutáneo (capa superficial y profunda), el tejido adiposo visceral y la funcionalidad muscular (38). El valor clínico de los depósitos viscerales está relacionado con manifestaciones metabólicas como la DM2 o la aterosclerosis (39). El US tiene las ventajas de ser relativamente económico, su portabilidad al uso y la no producción de radiaciones ionizantes (38,40,41). El grosor de la grasa omental medido ecográficamente se ha asociado con un mayor riesgo de hígado graso, DM2, síndrome metabólico (MetS) y el estado de insulino-resistencia de un paciente (40). El US nutricional® es un nuevo concepto que utiliza el US para evaluar la composición corporal, que junto con la BIA y pruebas funcionales como la dinamometría, ayudan al diagnóstico morfológico de la distribución grasa y la funcionalidad muscular (27).

La TAC y la RMN son técnicas de imagen específicas, que proporcionan imágenes tridimensionales directas de determinadas regiones del cuerpo (11,42). Por una parte, el sistema TAC se basa en el mismo principio que de la DEXA/DXA, fundamentada en la diferencia de energía entre dos haces de rayos X (28). Esta técnica posee la ventaja de proporcionar imágenes volumétricas de la grasa

del paciente (11,28,42) y usualmente tienen como punto de referencia la tercera vertebral lumbar (L3) que es un buen reflejo de la distribución del tejido adiposo visceral (43). Esta técnica presenta una gran precisión en cuanto a la estimación de la distribución grasa en un paciente con obesidad, aunque la dosis de radiación ionizante⁴ que recibe el paciente contraindica su uso en el embarazo y la niñez (11,28). Por otra parte, las imágenes proporcionadas por la RMN utiliza las diferentes propiedades electromagnéticas de los núcleos de los elementos de la célula, generalmente hidrógeno en agua y grasa (28), basándose en la interacción entre los protones⁵ y los campos magnéticos producidos por la instrumentación del sistema de RMN (11). Dado que esta técnica no emplea radiación ionizante, su uso está aprobado en recién nacidos, niños y embarazadas (28).

Tanto la TAC como la RMN obtienen información válida y detallada sobre la composición corporal (11), pero estas técnicas de imagen requieren equipos costosos, personal cualificado, así como tiempo y colaboración del paciente, haciendo que estas técnicas no sean utilizadas de rutina en la práctica clínica para el diagnóstico y caracterización de la obesidad (28,44).

Los estudios de imagen han revelado que los depósitos de grasa ectópicos⁶ tienden a correlacionarse entre sí, con ciertas variaciones interindividuales (45,46). Así, la obesidad visceral suele ir acompañada de un exceso de grasa nivel hepático, cardiaco y renal, mientras que existe una menor asociación en el caso de la obesidad subcutánea (1,47).

1.2 Etiopatogenia de la Obesidad.

⁴ Radiación Ionizante: aquellas radiaciones con energía suficiente para ionizar la materia, extrayendo los electrones de sus estados ligados al átomo.

⁵ Protón: partícula subatómica con una carga eléctrica elemental positiva.

⁶ Ectópico: Que se produce fuera del lugar propio.

La etiopatogenia de la obesidad implica el conocimiento del balance energético dependiente de la ingesta calórica y el gasto correspondiente a la actividad física, donde también influye, según cada persona, la eficacia metabólica regulada genéticamente, aspectos conductuales relacionados con la ingesta, el acceso servicios sanitarios y urbanísticos, estatus socioeconómico, determinantes ambientales relacionados con la dieta/actividad física y el genotipo hereditario, entre otros (9,12). Un estilo de vida físicamente activo, un alto nivel de aptitud cardiorrespiratoria, una dieta equilibrada y bajos niveles de tejido adiposo visceral o grasa ectópica, son considerados factores que disminuyen el riesgo cardiometabólico asociado a un mismo IMC (1,9,12).

El exceso de adiposidad suele evolucionar progresivamente con un balance energético positivo a largo plazo, vinculado con un aumento en la ingesta calórica que supera el gasto energético de acuerdo con los principios de la termodinámica (1,9). La acumulación de lípidos, principalmente TG, en el tejido adiposo se produce junto con el aumento de volumen en el músculo esquelético, el hígado y otros órganos y tejidos; existiendo diferencias interindividuales en los pacientes con exceso de peso (48). Un paciente con sobrepeso u obesidad, en comparación con otro sin exceso de peso, presenta una mayor masa y magra, junto con un mayor gasto energético en reposo⁷, gasto cardíaco⁸ y presión arterial⁹, así como una mayor masa de células β ¹⁰ pancreáticas (9,48,49). La secreción de insulina en estado de ayuno

⁷ Gasto energético en reposo: cantidad de energía requerida por un organismo en su estado basal.

⁸ Gasto cardíaco: volumen de sangre bombeado por minuto por el corazón.

⁹ Presión arterial: fuerza que ejerce la sangre contra la pared arterial, durante la circulación.

¹⁰ Células β : tipo de célula pancreática, encargada de la secreción de insulina.

y tras una sobrecarga oral de glucosa aumenta linealmente con el IMC (9,50).

El tejido adiposo subcutáneo alberga la mayor parte de los lípidos almacenados (más del 50%) en una variedad de lugares anatómicos que difieren en sus características metabólicas y fisiológicas (51). La mayoría de los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo son blancos, debido a los TG almacenados y ésteres de colesterol (**Figura 6**), cuya función principal es la reserva energética, reservorio hormonal y síntesis de proteínas con actividad endocrina (adipoquinas), entre otras (51,52). Por otra parte, la grasa marrón o “*parda*” presenta una mayor vascularización, al presentar un alto contenido en mitocondrias e inervación simpática (**Figura 6**), tiene como función principal la generación de calor y termogénesis¹¹ dependiente de la ingesta (9,51–53).

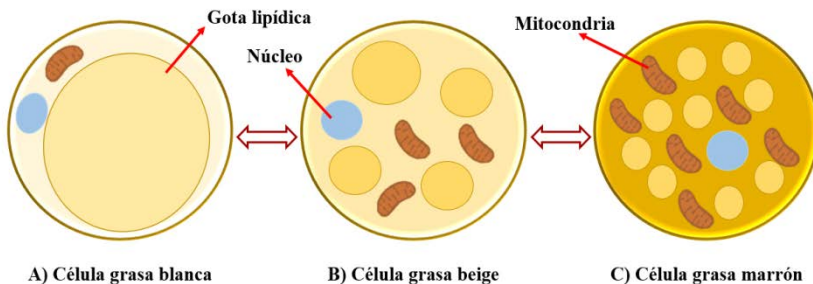


Figura 6: Esquema de los diferentes tipos de grasa. A) Grasa Blanca: Principal tipo de célula grasa en el ser humano, cuya función principal es el almacenamiento energético. B) Grasa Beige: Tipo de grasa intermedia entre grasa marrón y blanca, caracterizada por ser inducible por ejemplo por la exposición al frío. C) Grasa Marrón o “*parda*”: Tipo de célula grasa minoritaria localizada en las zonas paraesternales, grupo función principal es la termogénesis. Cada uno de los tipos de grasa tiene una función endocrina metabólicamente diferenciada.

¹¹ Termogénesis: función caracterizada por la formación de calor.

Entre la célula grasa blanca y la célula grasa marrón, existe un tipo celular mixto que recibe el nombre de grasa tipo beige (**Figura 6**). Este tipo de grasa se caracteriza por ser inducible a través del ejercicio o la exposición al frío, diferenciándose en un tipo de grasa u otro, lo que recibe el nombre de “*pardeamiento de la grasa*” (9,52–54). Tanto la grasa marrón como la grasa tipo beige han mostrado un cierto papel protector frente al exceso de peso (52), por lo que su inducción podría formar parte del manejo terapéutico de paciente con sobrepeso u obesidad (55).

El crecimiento del tejido adiposo y la acumulación de la grasa son procesos biológicos estrechamente regulados, ya que tanto el exceso (sobrepeso y obesidad) como la ausencia parcial o total (lipodistrofias) de tejido adiposo se asocian a alteraciones metabólicas (52). La masa de tejido adiposo viene determinada por dos procesos: la hipertrofia¹² y la hiperplasia¹³ (56,57). El número de adipocitos incrementa después del nacimiento y durante la adolescencia, que representan períodos críticos para el desarrollo posterior de la obesidad, pero varía poco durante la edad adulta, donde el tejido adiposo crece principalmente por hipertrofia de los adipocitos (58), aunque estudios recientes ponen en entredicho esta teoría (35). En este contexto, existen mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de padecer obesidad (12,59). La hipertrofia es el principal contribuyente en el “*agrandamiento del tejido*” adiposo para satisfacer la necesidad de acumulación de grasa en la progresión de la obesidad, mientras que la hiperplasia contribuye menos a este aumento porque ocurre en células pequeñas con baja capacidad de almacenamiento de grasa (60). No obstante, la hiperplasia se puede correlacionar con propiedades metabólicas beneficiosas, mientras que la hipertrofia se asocia con el desarrollo de trastornos metabólicos y un riesgo cardiovascular elevado en la

¹² Hipertrofia: aumento del tamaño celular.

¹³ Hiperplasia: aumento del número de células.

obesidad (52,56,58), aunque las características y contribución de estos procesos a la obesidad son a día de hoy objeto de controversia y debate (35).

1.2.1 Desequilibrio calórico-metabólico.

- Ingesta de alimentos y balance energético.

Las recomendaciones actuales para controlar la obesidad se basan en el proceso metabólico subyacente de que la acumulación de grasa es impulsada por un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y la energía gastada (1,12). La epidemia de obesidad ha sido explicada en gran parte por el aumento de energía debido a una mayor disponibilidad y consumo de alimentos hipercalóricos enriquecidos en azúcar y grasas (61).

Los factores sociales, económicos y ambientales relacionados con el suministro de alimentos tienen un efecto significativo en la capacidad del paciente para lograr un equilibrio de ingesta adecuado (12,62). En un estudio de seguimiento de 13 años en 3000 jóvenes, se encontró que aquellos que consumían comida rápida (hipercalórica) pesaban un promedio de ~6 kg más, junto con una mayor incidencia de problemas relacionados con el peso, como dislipemia y dos veces más riesgo de desarrollar MetS (63). Estas complicaciones se agravan en ciertos individuos que poseen una susceptibilidad genética a la acumulación de grasa (64).

El marketing obesogénico, por promover el consumo de bebidas y/o alimentos con alto contenido en azúcar y grasas, afecta negativamente al cuerpo humano (65,66). Estas comidas pueden estimular los centros de recompensa a nivel cerebral, haciéndolas adictivas (67). Para los facultativos, se requiere una evaluación sistemática personalizada de los factores de salud del paciente que afectan la ingesta de energía, el metabolismo y el gasto para un manejo eficaz de la obesidad (1,12,68).

1.2.2 Determinantes ambientales, familiares y comunitarios.

Los hábitos familiares, el estilo de vida y los factores psicológicos influyen como determinantes de la obesidad (9,12,69). Una genética familiar predisponente al acumulo de grasa (70) sumado a un mal estilo de vida alimentaria o sedentarismo (71), aumentan sinérgicamente la probabilidad de padecer exceso de peso. Un niño con un padre obeso tiene el triple de riesgo de resultar obeso cuando sea adulto, mientras que cuando ambos progenitores son obesos, este niño tiene un riesgo 10 veces mayor de obesidad en el futuro (12). Un estudio observacional transversal de 260 niños (139 mujeres, 121 hombres, de 2,4 y 17,2 años de edad) demostró que los antecedentes familiares de enfermedades cardiometabólicas y la obesidad parental son factores de riesgo críticos para la gravedad de la obesidad en la infancia (72).

Por otra parte, un estudio prospectivo de 3148 escolares de 6-10 años, destacó varios factores de riesgo de obesidad infantil: 1) obesidad de los padres, 2) comida entre horas, 3) la falta de sueño (menos de 8 horas/día) y el consumo diario de alimentos azucarados (73). En Estados Unidos (EE. UU), varios estudios encontraron que el estilo de vida saludable de las madres durante la infancia y la adolescencia de sus hijos se relacionaba con una reducción del riesgo de obesidad (74). Estos resultados subrayan los beneficios de crear intervenciones preventivas a nivel familiar para reducir el riesgo de obesidad infantil (1,12,74).

Las intervenciones a nivel comunitario con cambios en las políticas educacionales también influyen en la prevalencia de obesidad de un país (1,69,75). Por ejemplo, en los Estados Unidos, la educación física fue implantada como parte del programa de educación pública obligatoria (76). Gracias a este cambio, los estudiantes lograban la suficiente actividad física según las recomendaciones estatales para reducir la incidencia del sobrepeso (77). Otros

factores como el tiempo delante de una pantalla (videojuegos, móviles,...) afectan negativamente al tiempo de actividad física de niños y adolescentes, contribuyendo al aumento de peso (78).

1.2.3 Genética y modificaciones epigenéticas.

Estudios de herencia genética mostraron que alrededor del 40-70 % de la variación de la obesidad en humanos se puede llegar a atribuir a factores genéticos (79). En los últimos 20 años las alteraciones en los estilos de vida se han relacionado con el aumento de las tasas de obesidad, donde los factores genéticos pueden desempeñar un papel en su desarrollo (12,80). El estudio GWAS¹⁴ ha identificado más de 400 genes asociados con la DM2 y la obesidad (81,82); así como marcadores genéticos asociados con el exceso de peso implicados en las vías de regulación de la homeostasis energética, como el gen FTO, el gen MC4R (12,59), OR2Y1 o OR4D2 (83).

Las causas genéticas de la obesidad pueden clasificarse en términos generales como (12): 1) Causas monogénicas que resultan de una sola mutación genética, ubicada principalmente en la vía leptina-melanocortina, como el gen melanocortin 4 receptor (MC4R) (1), que están implicadas en el sistema regulador del apetito y peso, y las señales hormonales (grelina, leptina, insulina), entre otros (84). 2) Obesidad sindrómica: la obesidad grave resulta de anomalías del neurodesarrollo y otras malformaciones de órganos/sistemas, pudiendo afectar a uno o varios genes (85). 3) La obesidad poligénica es causada por la alteración en varios genes, predisponiendo a una mayor ingesta energética y mayor tendencia al almacenamiento de grasa corporal (86,87).

Las modificaciones epigenéticas son cambios en la expresión génica no asociados a la información determinada por secuencia de

¹⁴ GWAS: Genome-wide association study.

nucleótidos en el ADN¹⁵ original (88). Los mecanismos más comúnmente implicados son la metilación del ADN, por ejemplo, en el gen de la Leptina, afectando la remodelación metabólica de la obesidad (89) o la metilación en genes de la vía olfativa (OR2Y1 o OR4D2), que se relacionaron estrechamente con la ingesta, tal y como demostró el estudio *Methyl Epigenome Network Association* (MENA) (83); y modificaciones de histonas como el factor 1 de preadipocitos (Pref-1), implicado en la diferenciación de los adipocitos (90) y regulación mediada por microARN, asociados a inflamación y RI (91), que también puede ser utilizado en el manejo clínico de desórdenes lipídicos (92). Estos procesos implican el silenciamiento o expresión de ciertos genes, algunos de ellos relacionados con la obesidad y DM2 (84,93).

La interacción de la microbiota ambiental e intestinal con la genética puede influir en la programación epigenética a lo largo de la vida (91,94). Un reciente estudio publicado en 2022 concluyó que la presencia del polimorfismo rs2291007 en el gen FNIP2 predispone a presentar fenotipos de riesgo cardiometabólicos relacionados con la obesidad (95).

1.2.4 Papel de la Microbiota.

El cuerpo humano contiene alrededor de $3,8 \times 10^{13}$ microorganismos, la mayoría de ellos alojados en el tracto gastrointestinal, constituyendo la microbiota fecal humana (12,96). En condiciones normales, tiene una multitud de implicaciones metabólicas, por ejemplo, el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, la síntesis de vitaminas y aminoácidos, y regulación inmunológica, entre otros (1,9,12,97). La composición de la microbiota intestinal difiere entre los sujetos obesos y con

¹⁵ ADN: Ácido desoxirribonucleico.

peso normal, lo que sugiere que la disbiosis¹⁶ puede interactuar con la expresión genética en células del tracto gastrointestinal (96), influyendo en cambios en el peso corporal (98), procesos proinflamatorios y de estrés oxidativo (9,97).

1.3 Manifestaciones fisiopatológicas asociadas al exceso de peso.

La obesidad está provocada por un desequilibrio entre la ingesta y gasto energético, donde influyen factores como: estilo de vida, genéticos, ambientales, entre otros (1,9,12,99). El exceso de grasa para la altura del paciente se asocia con las siguientes alteraciones fisiopatológicas:

- Dismetabolismo de los hidratos de carbono: resistencia a la insulina.

Los hidratos de carbono son la principal fuente energética del organismo, aportando un contenido energético de 4 kcal por gramo de hidrato de carbono ingerido (100,101). Los niveles de glucemia están regulados por dos principales hormonas: la insulina, que reduce los niveles en sangre, y el glucagón que aumenta la glucemia (101). La insulina, secretada por las células β del páncreas, es una hormona peptídica con función anabólica. En cambio, el glucagón es una hormona peptídica con función catabólica, secretada por las células α del páncreas y cuyas funciones metabólicas son las siguientes.

Los adipocitos y las células del sistema inmune segregan citoquinas proinflamatorias y reduce la liberación de las antiinflamatorias, estos dos procesos contribuyen a estados de hiperglucemia, que suelen presentar los pacientes con obesidad (102,103). La hidrólisis de los TG en el interior de los adipocitos

¹⁶ Disbiosis: desequilibrio de las poblaciones microbianas.

libera AGL, que son transportados por el plasma a lugares donde pueden ser exitosamente metabolizados (9). Los niveles elevados de AGL, citoquinas inflamatorias y lípidos intermedios en los tejidos no adiposos contribuyen al deterioro de la señalización de la insulina y al estado de resistencia a la insulina (**Figura 7**) presente en pacientes con sobrepeso u obesidad (40,41) La resistencia a la insulina también está fuertemente relacionada con el exceso de tejido adiposo intraabdominal (7,40,41).

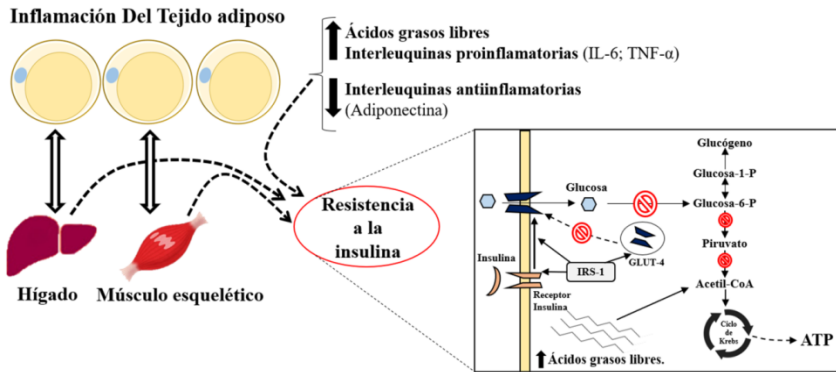


Figura 7: Resistencia a la insulina, fisiopatología y mecanismos a nivel celular.

**IL-6:* Interleuquina 6, *ATP:* Adenosín trifosfato (energía). *TNF-α:* Factor de necrosis tumoral alfa. Sustrato del receptor de insulina tipo 1 (*IRS-1*).

Adaptado de *Kojta et al 2020, Yang et al 2018 y Fahed et al 2022.*

La insulina actúa en una gran diversidad de procesos metabólicos a nivel del tejido adiposo, muscular y hepático, por lo cual una alteración en algún punto de su ruta metabólica, se traducirá en un defecto en su función tisular (101,104–106). El aumento de los AGL circulantes a su vez empeora la sensibilidad a la insulina al causar alteraciones a nivel del receptor de la insulina (107,108). En el músculo, los AGL afectan al sustrato del receptor de insulina tipo 1 (*IRS-1*), lo que conduce a una disminución de la translocación de *GLUT-4* a la superficie y, por lo tanto, a una

menor captación celular de glucosa (108). Paralelamente, los AGL actúan sobre el hígado para promover la gluconeogénesis y la lipogénesis, cuyo resultado neto es un estado de hiperglucemia y, secundariamente, un hiperinsulinismo con el fin de mantener niveles de glucemia normales (106).

➤ Resistencia a la Insulina.

La resistencia a la insulina (RI) es una condición caracterizada por una respuesta biológica alterada a la estimulación de la insulina a nivel hepático, adiposo y muscular (9). En 1960, *Yalow y Berson*, con la introducción del radioinmunoensayo, afirmaron que *"la resistencia a la insulina es un aumento común en la dosis de insulina para mantener una respuesta normal"*. En 1923, *Kylin* combinó la hipertensión, la hiperglucemia y la gota en un síndrome y, con el tiempo, este síndrome pasó a llamarse síndrome metabólico, síndrome RI o síndrome polimetabólico (109). En 1988, *Gerald Reaven* denominó al síndrome X y lo consideró un factor de riesgo independiente de la ECV. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio una definición unificada como *"Se considera resistencia a la insulina cuando el índice HOMA-IR es mayor que el cuartil más alto en el grupo de control"* (110).

La RI es el estado por el cual existe un defecto en la acción de la misma o en algún punto de su cascada de señalización (106,111). La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) define a la RI como una alteración homeostática, por la que la respuesta de las células a la insulina se ve afectada con respecto a los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, dando como resultado niveles de glucemias elevados (104,112). En la práctica clínica se define como la necesidad de más 200 UI o 1,5 UI/kg día de insulina exógena (113). La RI cursa inicialmente de una forma paucisintomática, con mayor astenia, aumento de la presión

arterial, cambios en el peso corporal, polifagia¹⁷, etc. (114), y con el tiempo estos pacientes acaban desarrollando sobrepeso u obesidad, así como con otras comorbilidades metabólicas como la DM2, HTA, MetS, entre otros (1,9,12).

La prueba de referencia o “*Gold standard*” para el estudio/valoración de la RI es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, que consiste en la infusión intravenosa de glucosa e insulina con el fin de mantener constantes los niveles de glucemia (euglucemia) mientras se aumentan los progresivamente los niveles de insulina (hiperinsulinemia), obteniendo la tasa de eliminación de glucosa (proporcional a la RI), sin embargo esta prueba no es utilizada de rutina, por su alto coste e invasividad (12,106,111). Dentro de las pruebas funcionales, está el test de tolerancia oral de glucosa (TTOG) que no sólo determina la RI sino que también puede resultar diagnóstico de la DM2, donde se administran en ayunas 50g, 75g o 100g de glucosa vía oral, y se determina la glucemia basal, a los 30 min, 60 min y 120 min, observando la capacidad de modulación de la sangre la glucosa exógena a través de la insulina endógena del paciente (114). Los niveles basales de glucemia pueden resultar diagnósticos de diabetes (≥ 126 mg/dl), otro parámetro analítico útil es la hemoglobina glicosilada (HBA1c), siendo una HBA1c mayor y/o igual a 6,5% diagnóstico de diabetes, que es un reflejo de los niveles de glucemia del paciente de los últimos 3 meses coincidiendo con los 120 días de la vida media del hematíe (115).

En este contexto, otras técnicas más simples, económicas y menos intervencionistas han sido desarrolladas para evaluar con buena precisión esta condición de resistencia a la insulina (106,111). El índice HOMA-IR es el más utilizado en la práctica clínica; simplemente utilizando el producto de los niveles de insulina y

¹⁷ Polifagia: aumento anormal de la necesidad de ingesta.

glucosa en sangre en ayunas (116), existiendo otras variantes que estiman la funcionalidad de la célula β del páncreas como son el *Homeostatic model assessment of β -cell function* (HOMA- β), el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (índice QUICKI), índice de McAuley (Mcai), entre otros (111,117), que han demostrado ser herramientas útiles para evaluar la resistencia a la insulina (114). El índice TyG fue descrito por *Simental-Medina et al.* como marcador subrogado de RI, presentando buena correlación con la prueba de referencia (118,119), caracterizándose por ser un índice económico, práctico y no invasivo (120). La utilidad del índice TyG ha ido más allá de la RI, siendo marcador y predictor de condiciones relacionadas con la obesidad como son la HTA (121), DM2 (122), arterioesclerosis/aterosclerosis (123,124), síndrome metabólico (125,126), y la ECV (127,128), así como en la inflamación (103).

➤ Alteraciones del metabolismo lipídico: Dislipemia.

La alteración del metabolismo lipídico juega un papel clave en la fisiopatología de la obesidad, dando lugar a dislipidemias, que se manifiestan por una reducción en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y TG, que habitualmente están asociadas al exceso de peso (1,12,129). Los niveles de AGL en el plasma están frecuentemente elevados en los pacientes con obesidad (104). El aclaramiento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el plasma depende de la tasa de síntesis hepática y del catabolismo por la lipoproteína lipasa, una enzima que también participa en la formación de HDL-c (130). Este estado prepatológico contribuye en gran medida a la RI y, con ello, a una disminución de la regulación homeostática de la glucosa (131) y al aumento de la masa de tejido adiposo (54). Un reciente estudio publicó que una relación más alta de LDL-c/HDL-c y de TG/HDL-c aumentaban el riesgo de eventos cardiovasculares hasta 2,5

veces, al comparar pacientes con obesidad ($\geq 28\%$ grasa corporal) frente a los pacientes sin obesidad ($< 28\%$ grasa corporal) (132).

➤ Inmunocompetencia e inflamación.

La obesidad se caracteriza por un estado crónico proinflamatorio de bajo grado, protagonizado por células metabólicamente activas en respuesta a un exceso de grasa (1,9,12,104). Un desequilibrio entre la síntesis de adipoquinas¹⁸ antiinflamatorias (adiponectina, apelina, factor de crecimiento de fibroblastos-21) y citoquinas proinflamatorias (leptina, resistina y lipocalina); 2) otras citocinas como TNF- α e IL-6, 3) un aumento de células inmunitarias en el tejido adiposo (133), que en conjunto son responsables de este aumento de la inflamación (54,133,134) y exposición de radicales superóxidos (O_2^-) con un estado de estrés oxidativo distorsionado (103,135). Este estado inflamatorio presente en órganos como el hígado, el cerebro, el páncreas y el tejido adiposo, se ha implicado en enfermedades inmunometabólicas (136), patologías relacionadas (104), así como en una alteración en la inmunocompetencia del paciente, y con ello un estado de inmunosupresión (137).

➤ Aumento del tono simpático vascular y arteriosclerosis.

Secuencialmente a lo largo del tiempo, se distinguen las siguientes fases (7,101,138): 1) disfunción endotelial, perdiéndose la capacidad vasodilatadora del vaso sanguíneo. 2) progresión de la placa de ateroma en la íntima del vaso, donde el colesterol de baja densidad (LDL-c) es uno de los determinantes para su formación (139). 3) rotura de la placa y formación del trombo dando lugar a manifestaciones clínicas. Los factores de riesgo más reconocidos son el tabaco, la obesidad y patologías relacionadas como la DM2, HTA, dislipemia, entre otros (138–140).

¹⁸ Adipoquinas: proteínas de señalización celular.

Los pacientes con obesidad, con frecuencia, suelen tener determinaciones mayores de PA que los pacientes con peso normal (49). La inflamación, hiperactividad crónica del sistema nervioso simpático, la pérdida del efecto vasodilatador de la insulina (RI), la vasoconstricción inducida por AGL (106), el estrés oxidativo así como el tejido adiposo peri-renal, son causas del aumento de la PA en los pacientes con obesidad, y si se mantiene en el tiempo se establecerá el diagnóstico de HTA (9,49). La arteriosclerosis es un proceso sistémico que afecta a la capa íntima de las arterias, y se caracteriza por la formación de placas de ateroma¹⁹ con oclusión progresiva de la luz arterial (7,101). El endurecimiento vascular progresivo cuyas manifestaciones clínicas resultante: accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular; siendo esta última la principal causa de muerte a nivel mundial (141,142). La obesidad es uno de los principales factores de riesgos asociados a la ECV, un aumento de 10 kg en el peso corporal se correlaciona con un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria en un 12 % (143).

➤ Esteatosis hepática.

Además de estar presentes en el tejido adiposo, los lípidos también se depositan en los liposomas, que son pequeños orgánulos citoplasmáticos próximos a las mitocondrias en varios tipos celulares (144). Con el exceso de adiposidad, los liposomas en los hepatocitos pueden aumentar de tamaño (esteatosis), formando grandes vacuolas que se acompañan de una serie de estados patológicos, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y cirrosis (145).

¹⁹ Ateroma: La placa formada por el colesterol, triglicéridos, ácidos grasos y macrófagos.

➤ Pro-oncogénesis.

El exceso de peso tiene poder pro-oncogénico (146–148), ya que la acumulación de un exceso de metabolitos intermediarios lipídicos (por ejemplo, ceramidas) en algunos tejidos no adiposos puede provocar lipotoxicidad con disfunción celular y apoptosis²⁰ (54). Los niveles elevados de factor de crecimiento similar a la insulina 1 y otras moléculas promotoras de tumores se han visto implicados en el desarrollo de algunos tipos de cánceres (9,97,148). Las hormonas esteroideas (en relación con la aromatización periférica) conectan la obesidad y el cáncer (149). Por ejemplo, la obesidad se ha establecido como un factor de riesgo para el cáncer de mama y de endometrio en mujeres posmenopáusicas (150). Los estudios epidemiológicos muestran que la pérdida de peso intencional podría reducir la incidencia de cáncer (151), siendo la forma más efectiva de inducir la pérdida de peso mediante una dieta hipocalórica y el ejercicio físico regulado (152).

➤ Otras manifestaciones fisiopatológicas relacionadas con la obesidad.

El exceso de adiposidad se asocia a un estado de hiperandrogenismo, llegando a producir alteraciones en los ritmos hormonales en la mujer como la oligomenorrea²¹, el hirsutismo²² y la infertilidad, entre otros (101). En cambio en los varones existe una conversión periférica de testosterona a estrógenos (153), desregulando el sistema metabólico masculino (disminución de la calidad espermática, disfunción eréctil, feminización corporal...), estando estrechamente relacionado con la RI (154–156). Tanto el sobrepeso como la obesidad están asociadas a cambios fisiopatológicos a nivel cutáneo (157,158); por ejemplo, los

²⁰ Apoptosis: muerte celular programada.

²¹ Oligomenorrea: alteración del ciclo menstrual.

²² Hirsutismo: crecimiento excesivo del vello, siguiendo un patrón masculino.

pacientes que presentan RI, presentan una sobreexpresión fisiológica de los factores que estimulan los melanocitos²³ de la piel dando lugar a la “*Acanthosis nigricans*”, aumentando el riesgo de melanoma (159). Además, si el exceso de peso se perpetúa en el tiempo puede afectar a las glándulas sebáceas/sudoríparas, el sistema linfático y conduciendo al adelgazamiento cutáneo, dando lugar a hiperhidrosis²⁴, celulitis y estrías de distensión, respectivamente (157,158). El exceso de peso está correlacionado con un mayor riesgo de alteraciones psicológicas; entre cuyos mecanismos implicados destacan (160): 1) La activación de la inmunidad celular. 2) La síntesis de citoquinas proinflamatorias (IFN- γ (Interferón gamma), TNF α e IL-1 β (Interleucina 1 beta). 3) Inducción del catabolismo del triptófano al estimular la indolamina-2,3-dioxigenasa, entre otros. Todos estos procesos están relacionados con estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial, citotoxicidad, excitotoxicidad, neurotoxicidad y disminución de la neuroplasticidad a nivel del sistema nervioso central (66,160,161).

1.4 Comorbilidades clínicas asociadas a la Obesidad.

La enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares y la enfermedad renal crónica tienen como principales mecanismos fisiopatológicos la hipertensión arterial y el conjunto de hallazgos asociados a la resistencia a la insulina, la dislipidemia asociada a la obesidad y diabetes de tipo 2 (9,51,54), con implicaciones en comorbilidades clínicas asociadas a distintos tipos celulares, tejidos y órganos.

²³ Melanocitos: células de la piel la producción de pigmento (melanina) a través de un proceso químico llamado melanogénesis que tiene como objetivo brindar fotoprotección a la piel.

²⁴ Hiperhidrosis: excesiva producción de sudor.

➤ Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

La DM2 se define clínicamente por niveles basales elevados de glucosa en sangre, concretamente glucemias mayores o iguales a 126 mg/dl en dos pruebas separadas y/o una HBA1c mayor igual a 6,5%, y es debida a una alteración a nivel pancreática (célula β ; en ausencia de autoinmunidad) y/o en algún punto de la vía de señalización de la insulina (12,113,130). Existe un estado intermedio entre los pacientes con DM2 y los que presentan normoglucemia, estos son definidos por presentar valores de glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl y/o una HBA1c entre el 5.7 % al 6.4 % (115). La prevalencia de DM2 ha crecido paralelamente a la de la obesidad en casi todas las regiones del mundo (162), de modo que multitud de estudios confirman la estrecha relación entre la DM2 y la obesidad (162–166). La OMS ha pronosticado un aumento global en la prevalencia de diabetes del 39% entre el año 2000 y 2030, con 366 millones de personas estimadas afectadas para 2030 (167). En uno de los mayores estudios de cohortes, con un seguimiento durante 16 años de 84.941 enfermeras, hubo 3.300 nuevos casos de diabetes mellitus, siendo el exceso de peso el principal predictor de DM2 (168). En un reciente (2022) metaanálisis de cohortes (169), se estimó un riesgo relativo (RR) combinado para desarrollar DM2 de 2,24 (IC del 95%: 1,95-2,56) para el sobrepeso (IMC: 23-25 kg/m²) y 4,56 (3,69-5,64) para la obesidad (IMC: \geq 25 kg/m²), frente al peso normal (IMC: 18.5-22,9 kg/m²). Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de la DM2 se encuentran el exceso de adiposidad, la inflamación, estrés oxidativo, RI, así como factores genéticos y ambientales (165,166,169). Otro elemento de valoración es que la DM2 puede ser prevenida mediante una dieta equilibrada y ejercicio físico (162,165).

➤ Hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

La presión arterial (PA) depende de la función cardíaca y de las resistencias vasculares (100,101). Comúnmente un paciente es diagnosticado como hipertenso con dos mediciones separadas de valores mayores a 140 y 90 mmHg, de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) respectivamente (100,101,170). La obesidad se asocia a la hipertensión (170). De hecho, existe una relación casi lineal entre el IMC y la PA, así como se ha objetivado que la pérdida de peso reduce la PA en la mayoría de los hipertensos (171). En el estudio de Framingham, el RR de hipertensión en hombres y mujeres con sobrepeso era de 1,46 y 1,75, respectivamente, tras ajustar por edad (172,173).

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que el exceso de peso está correlacionado con el riesgo cardiovascular, de modo que en una cohorte asiática con más de 300.000 participantes, se encontró un aumento del 9% de eventos isquémicos por cada unidad de cambio en IMC de los participantes (130). En los estudios Framingham y “*Nurses Health Study*”, concluyeron con resultados similares (172,174).

Por otra parte, la probabilidad de fallo cardíaco aumenta un 26% por cada 4 kg/m² en el IMC (175). Los datos del estudio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que incluían la información sobre la muerte de 2,3 millones de adultos estadounidenses, mostraron que la obesidad se asoció con un aumento significativo de la mortalidad cardiovascular (176). Aunque el exceso de peso puede afectar al riesgo de fallo cardíaco a través de factores intermedios como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, entre otros, estudios recientes han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (176–178).

- Hígado graso no alcohólico o Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE).

El hígado graso no alcohólico (HGNA) consiste en el acúmulo de lípidos a nivel del hepatocito en ausencia de consumo crónico de alcohol (1,9,12), desde 2020 se conoce como Enfermedad del Hígado Graso asociada a Disfunción Metabólica (MAFLD; de sus siglas en inglés) y se considera una enfermedad sistémica (179), aunque recientemente ha vuelto a ser renombrada como Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE) (8). El HGNA es una complicación hepática de la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico, como la RI, DM2, HTA y la dislipemia, entre otros (180,181). Actualmente es la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial, cuyo rápido crecimiento ha coincidido con el aumento de la epidemia de sobrepeso y obesidad (180). En una cohorte sueca de 229 pacientes con HGNA diagnosticados con un seguimiento medio de $26,4 \pm 5,6$ años, los pacientes con HGNA tenían una mayor mortalidad por todas las causas con un *Hazard ratio* (HR) o Cociente de riesgos de 1,29 (IC del 95%: 1,04-1,59), un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular HR de 1,55 (1,11-2,15), hepatocarcinoma HR 6,55, (2,14-20,03) y cirrosis HR 3,2, (1,05-9,81), en comparación con la población control (182,183). La sospecha clínica se debe confirmar mediante analítica o pruebas de imagen, aunque el diagnóstico de certeza sigue siendo la biopsia anatomopatológica/histológica (180,181,184). La falta de métodos diagnósticos no invasivos ha hecho que se estén desarrollando biomarcadores séricos (180). El índice TyG ha sido propuesto como biomarcador efectivo para el diagnóstico (185) y seguimiento de HGNA (186). Se han descrito otras como el índice de hígado graso (FLI de sus siglas en inglés *Fatty Liver Index*), el índice de esteatosis hepática (HSI) y el índice de Fibrosis-4 (FIB-4), ha mostrado asociación con el exceso de peso (187,188), otras como la proporción de Aspartato amino

transferasa (AST) a plaquetas (APRI), la puntuación BARD (*Body Mass Index, AST/ALT Ratio and Diabetes*) y medidas directas de inflamación (por ejemplo: fragmentos de queratina 18 circulantes) o fibrosis (por ejemplo: pruebas FibroTest®, ELF™ (*Enhanced Liver Fibrosis score*) o Pro-C3) (189).

➤ Síndrome metabólico.

El síndrome metabólico (MetS) conforma un grupo de disfunciones metabólicas que incluyen RI, dislipidemia, e hipertensión (106). La obesidad se integra dentro del MetS, en particular la central, visceral o “*tipo manzana*” (7,9,10). La incidencia de MetS ha seguido la misma tendencia con obesidad y DM2. Así, alrededor del 85% de los pacientes con DM2 también tienen MetS y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de ECV (190). Los criterios diagnósticos para el MetS más utilizados son los establecidos por los grupos: *International Diabetes Federation* (IDF), *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) y *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III), y, sumariamente, aunque con pequeñas diferencias, son los siguientes:

El diagnóstico habitualmente requiere 3 de los siguientes 5 criterios:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia.
- Glucosa en ayunas ≥ 100 mg//dl o tratamiento farmacológico de glucosa elevada.
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) reducido o tratamiento farmacológico para el HDL bajo.
 - Hombres, < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) y en mujeres, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l).
- Presión arterial elevada, incluyendo cualquiera de
 - PAS ≥ 130 mm Hg.

- PAD \geq 85 mm Hg.
- Tratamiento farmacológico antihipertensivo.
- Aumento de la circunferencia de la cintura, según lo establecido por los umbrales específicos de la población y del país, en la región de Europa:
 - En hombres \geq 102 cm y en Mujeres \geq 88 cm.

En un estudio realizado en Finlandia con un total de 4483 voluntarios, se observó que aquellos pacientes con MetS tienen significativamente 3 veces más riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular (12,0 frente al 2,2%) en comparación con los pacientes sin MetS (191,192). Los mecanismos promotores del MetS son complejos por lo que aún no se han dilucidado por completo. Algunos estilos de vida y ambientales, como excesos dietéticos y la falta de actividad física, junto a factores genéticos y epigenéticos (190), se han identificado como los principales contribuyentes al desarrollo de MetS (9,12,75), así como una posible participación de la microbiota (193).

➤ Nefropatías.

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la hipertensión, la diabetes y otras condiciones asociadas con el deterioro de la función renal (194). Un estudio de seguimiento de más de 8 millones de años-persona demostró que el RR de insuficiencia renal en etapa terminal era de 1,87 (IC del 95 %, 1,64 - 2,14) para las personas con sobrepeso, 3,57 (IC del 95 %, 3,05 - 4,18) para las que tenían obesidad de clase I , 6,12 (IC del 95 %, 4,97 - 7,54) para las de clase II, y 7,07 (IC del 95 %, 5,37 - 9,31) para aquellos con obesidad clase III, en comparación con las personas delgadas (195).

➤ Procesos oncológicos y cáncer.

El cáncer es el resultado de una proliferación celular descontrolada (196), que tiene una asociación entre el exceso de IMC y el riesgo de adenocarcinoma de esófago, colon, recto, riñón, páncreas, vesícula biliar, cáncer de mama posmenopáusico, ovárico y cáncer de endometrio (146–148,197–200). El aumento estimado en el riesgo de estos cánceres debido al exceso de IMC osciló entre 3 y 10 % por cada unidad de aumento en el IMC (201). Una estimación reciente del proyecto *Global Burden of Disease* reportó que el 4,59% de la mortalidad por cáncer en 2019 se puede atribuir a un IMC alto (142). Además, una revisión sistemática que incluyó 34 estudios encontró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer en individuos que voluntariamente lograron perder peso (142). Entre los mecanismos responsables se encuentran la RI, inflamación crónica, el estrés oxidativo, la microbiota intestinal, factores inmunes y hormonales, entre otros (135,202,203).

➤ Otras complicaciones relacionadas con el exceso de peso.

La obesidad no comporta únicamente un simple problema estético o de autoestima, está asociada con una mayor prevalencia de trastornos psicológicos del estado de ánimo, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos como la depresión, en particular entre las personas con obesidad grave (9,204). El exceso de peso suele ir acompañado de un aumento de los tejidos blandos faríngeos, que pueden bloquear las vías respiratorias durante el sueño, pudiendo conllevar al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (205), actualmente acuñado como apnea obstructiva del sueño (AOS) por ser definido como enfermedad, cursando una mala calidad del sueño y somnolencia diurna, fatiga, cefaleas matutinas,

poliglobulia²⁵, alteraciones en el estado de ánimo y ganancia de peso (206).

Los trastornos endocrinos como el hiperandrogenismo y *síndrome de ovario poliquístico*, suele asociarse con estados de RI y con ello provocar un aumento de la grasa corporal (101). Las mujeres con exceso de peso presentando mayor riesgo de sufrir disfunción ovulatoria debido a la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-ovárico, reduciendo la fertilidad, pudiendo llegar a necesitar estrategias de reproducción asistida (207). La obesidad relaciona con alteraciones en la función tiroidea, como es el hipotiroidismo subclínico o clínico, dando síntomas/signos como la astenia, estreñimiento, alopecia, insomnio, depresión y/o ganancia de peso, donde los niveles de la hormona tiroidea presentan niveles bajos o en el límite inferior del rango normal (208).

El exceso de adiposidad también impone una carga mecánica sobre las articulaciones, lo que convierte a la obesidad en un factor de riesgo para el desarrollo de artrosis (209), además el exceso de citoquinas proinflamatorias y reducción de las antiinflamatorias la asociación del sobrepeso/obesidad con enfermedades reumatológicas autoinmunes con son la artritis reumatoide o la artritis psoriásica (210). Otras enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad como la fibromialgia que se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico acompañada de fatiga y alteraciones del sueño (211).

El aumento de la presión intraabdominal explica el elevado riesgo de enfermedad por reflujo gastroesofágico y complicaciones como la tos crónica, esofagitis, esófago de Barrett²⁶, estenosis esofágica, entre otros (212). En los pacientes con obesidad, se observa una leucocitosis relativa por este estado inflamatorio de bajo grado,

²⁵ Poliglobulia: producción excesiva de glóbulos rojos.

²⁶ Esófago de Barrett: metaplasia de células del revestimiento del esófago.

junto con un mayor recuento plaquetario, aumentando el riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar (213).

Por otra parte, el exceso de peso y sus correspondientes complicaciones metabólicas se han visto relacionadas con una mayor predisposición y letalidad de infecciones, como es la infección por SARS-CoV-2 de la reciente pandemia que hemos vivido (214).

1.5 Pandemia global de la obesidad: aspectos epidemiológicos.

La tendencia creciente de obesidad a nivel global se está convirtiendo en uno de los mayores retos para la medicina y la salud pública (1,6). En la actualidad más de mil millones de personas en todo el mundo padecen sobrepeso u obesidad (2). Desde 1975 la prevalencia de sobrepeso se ha triplicado (**Figura 8**), siendo esta mayor en mujeres que en hombres (1,2). Según los

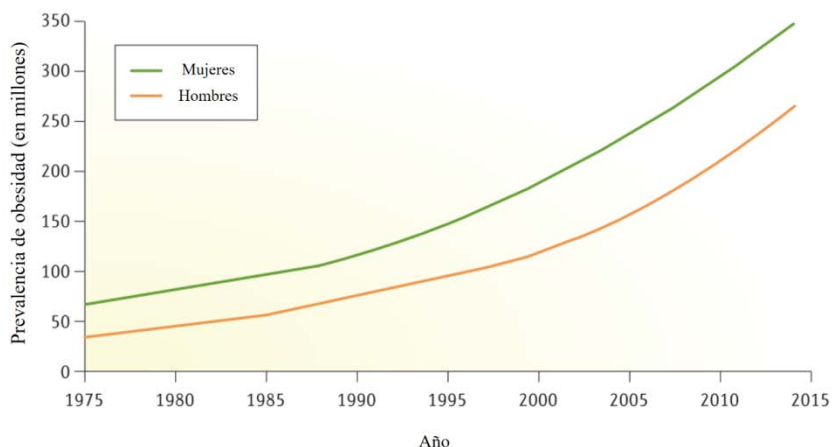


Figura 8: Evolución de la prevalencia mundial de la obesidad desde 1975-2015. Adaptada de Muniesa et al 2017.

datos reportados por *Global Burden of Disease (GBD)*, se estima que para el año 2030 el 57,8% de la población mundial padecerá

exceso de peso (215,216). Este proceso es un fenómeno global que ocurre en todas las regiones exceptuando ciertas partes de Asia subsahariana, África, Indonesia, Sudán y Singapur (12,217).

Estimaciones más recientes realizadas por el grupo *Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) (218), ya sitúan en 671 millones el número de personas con obesidad, ascendiendo a 1307 millones el número de personas con sobrepeso. Asimismo, se está registrando el crecimiento exponencial de la obesidad mórbida, con cifras que superan los 64 millones de personas afectas en todo el mundo.

La OMS en su última publicación en 2022 (219) expone los siguientes mensajes alarmantes: 1) El sobrepeso y la obesidad afectan a casi el 60% de los adultos y a casi uno de cada tres niños (el 29% de los niños y el 27% de las niñas) en la región europea. 2) El exceso de peso es el cuarto factor de riesgo más común de enfermedades no transmisibles en Europa, después de la HTA, los desequilibrios alimentarios y el tabaco. 3) La obesidad es el principal factor de riesgo de discapacidad, ya que es el responsable directo del 7% del total de años vividos con discapacidad.

El trabajo de investigación europeo COSI (*European Childhood obesity Surveillance Initiative*), dirigido bajo la supervisión de la OMS (220), fue el estudio más extenso realizado en Europa hasta el 2018. Donde analizaron a 250.000 niños entre 6-9 años de 35 países durante una década, revelándose que los países con mayor tasa de obesidad fueron: Italia, Chipre, España, Grecia, Malta y San Marino, con una prevalencia de obesidad entre el 18% y el 21% en niños, siendo en niñas algo menor, del 9% al 19%. En este contexto el GBD destacó que desde los años 80 la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado un 47% en el mundo y que la prevalencia de obesidad tanto en niños como adultos se ha duplicado en 73 países (3).

El *Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España* (ENRICA), un estudio transversal llevado a cabo entre el 2008 y el 2010, con una muestra de 12.883 individuos representativos de la población española, reportó que el 62% de los españoles adultos presenta sobrepeso u obesidad (221). Por otro lado, en el estudio Di@betes.es (222), que tuvo lugar en 2011, con un total de 5728 adultos mayores de 18 años seleccionados al azar en 100 centros de salud españoles, estimaron que la prevalencia de obesidad en la población adulta era del 28%, basados en mediciones directas. Por otra parte, el estudio *Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad* (ALADINO) desarrollado en 2013 en niños y niñas españoles entre 6-9 años con mediciones directas, estimaron que la prevalencia de sobrepeso en niños oscilaba entre el 14,1% y el 26,7%, y en niñas entre el 13,8% y el 25,7%, dependiendo de los criterios de corte, en cambio la prevalencia de obesidad en niños osciló entre el 11,0% y el 20,9%, y en niñas entre el 11,2% y el 15,5%, según los patrones de crecimiento de la OMS (223). Esta misma organización actualizó datos del 2019, observando que el exceso de peso presente en niños era del 40,6%, el 23,3% correspondiente al sobrepeso y a la obesidad en el 17,3%, siendo la obesidad más prevalente en los niños y el sobrepeso en las niñas, y aumentando en ambos casos con la edad (224).

Según la Federación Mundial de la Obesidad (WOF), en 2021 más del 30% de la población española de menos de 20 años padecía sobrepeso u obesidad (218), esperando que supere el 40% en 2040 y llegando a rozar el 60% tanto para hombres como para mujeres para el 2060 (**Figura 9**).

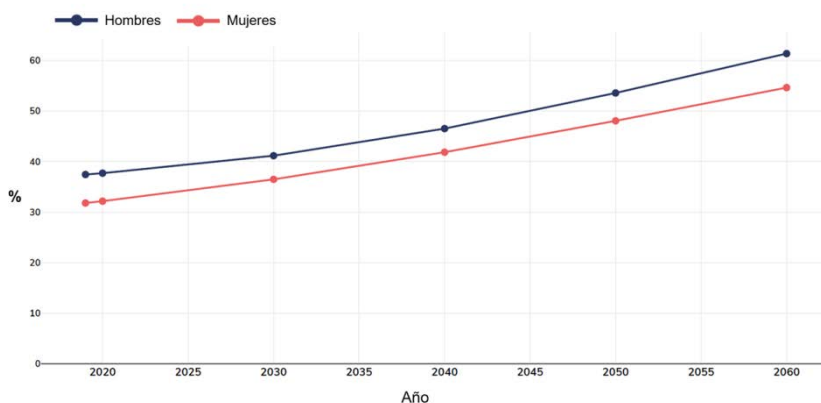


Figura 9: Estimaciones del porcentaje de individuos españoles menores de 20 años que padecen o padecerán sobrepeso u obesidad 2020-2060. Adaptado de *World Obesity Federation 2022*.

La obesidad aumenta la probabilidad de varias enfermedades y condiciones que están vinculadas a una mayor mortalidad prematura (9,12,99,215,225). El tratamiento de estas afecciones puede suponer una carga adicional para los sistemas sanitarios (1,12). Los pacientes con obesidad acarrean un coste médico un 30 % más alto que aquellos sin obesidad (12,226), por lo que es considerada una prioridad para la salud pública (227), así como uno de los mayores retos a nivel de médico, político e institucional a nivel mundial (1,99,228). Según *Wang YC et al*, se estima que en 2030 los costes sanitarios debidos a patologías relacionadas con la obesidad rondarán los 57,100 millones de euros por año en EE. UU (229).

En España en 2019 el impacto económico del sobrepeso y la obesidad se estimó en 27.600 millones de euros. Este cálculo equivale al 2,1% del Producto Interior Bruto español. Los costes directos y los costes indirectos representaron el 38,9% y el 61,1% del coste total sanitario, respectivamente. Para 2060, se prevé que los impactos económicos aumenten a 58.300 millones de euros, lo

que representa duplicar los costos totales derivados del sobrepeso o la obesidad (218).

Estas tendencias estimadas para el año 2030 indican un aumento de hasta 65 millones de nuevos adultos con obesidad en los EE. UU, y 11 millones en el Reino Unido, e indirectamente más de 6 millones de casos adicionales de diabetes, 5,7 a 7,3 millones de casos de enfermedades cardíacas y accidente cerebrovascular con 492.000 a 669.000 casos adicionales de cáncer (229). Esta aproximación supone con ello 26–55 millones de años de vida ajustados por calidad perdidos en el caso de sumar las estimaciones para EE. UU y el Reino Unido (229).

Las proyecciones estiman un aumento de seis veces en el número de adultos con obesidad en 40 años y un aumento en el número de personas con diabetes a 642 millones para 2040 (230), lo que pone en duda si las estrategias utilizadas hasta ahora para la prevención son realmente efectivas (231). La propia OMS, estableció en 2013 un plan acción para la prevención y el control de enfermedades no transmisibles (ENT) entre 2013 y 2020, cuya meta intentaba conseguir disminuir la mortalidad prematura para el 2025 un 25 % , aunque con resultados insuficientes (232).

2. Tratamiento de la Obesidad.

Las estrategias terapéuticas disponibles para el tratamiento de la obesidad suelen seguir un orden escalonado, induciendo la pérdida de peso mediante la restricción energética y la actividad física programada como primeras pautas de tratamiento, y el tratamiento farmacológico o quirúrgico, para casos refractarios o como terapia puente (1,12). De hecho, la pérdida de peso suele ir acompañada de múltiples mejoras cardiometabólicas, como el aumento de la sensibilidad a la insulina y la mejora de los perfiles lipídicos

circulantes, la reducción de la presión arterial y de marcadores de inflamación (233,234). Los factores genéticos, fenotípicos y ambientales pueden contribuir a las diferencias interindividuales en la respuesta a las prescripciones de estilo de vida saludable (235), lo que abre la puerta a estrategias de nutrición/medicina personalizada para el tratamiento de la obesidad o la diabetes y la prevención de la ECV basadas en la individualización del paciente mediante marcadores específicos (134,236).

2.1 Cambios en el estilo de vida y peso corporal.

La "*modificación del estilo de vida*" sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la obesidad dada la escasez de intervenciones farmacológicas específicas (12), aunque hay un gran campo en desarrollo con los agonistas del glucagón (237). A los pacientes con obesidad se les aconseja una pérdida de al menos un 10% del peso corporal mediante una combinación de dieta, actividad física y terapia conductual (1,9,12,238). Las pautas dietéticas pueden lograr una pérdida de peso significativa a corto plazo mediante el consumo de dietas con porciones controladas (239). En muchos casos, la modificación del estilo de vida dan como resultado una pérdida drástica de peso corporal, lo que conduce a una reducción significativa del riesgo cardiovascular (240). Los resultados de la revisión sistemática de la Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos de la *American Heart Association/American College of Cardiology/ The Obesity Society (AHA/ACC/TOS)* mostraron que las dietas bajas en calorías (800-1800 kcal/día) cuando se combinaron con la modificación del estilo de vida, indujeron pérdidas de peso promedio de 5 a 8 kg en 6 meses, que se mantuvieron en 1 año con asesoramiento continuo sobre el estilo de vida (241).

Dado que las elecciones de alimentos están determinadas principalmente por el entorno de las personas, como son los hábitos

familiares y sociales (12), se deben cambiar las políticas comunitarias para aumentar el diseño y desarrollo de alimentos con bajo contenido de azúcar, grasa y sal, así como disminuir la disponibilidad de alimentos hipercalóricos destinados a los niños (242). Las intervenciones dirigidas a establecer hábitos de vida saludables (por ejemplo educación nutricional, incentivos para una vida saludable, impuesto a la alimento hipercalóricos/procesados, ...), y el control de las causas responsables del exceso de peso poblacional (cambios de políticas, reglamentos y leyes, etc.), probablemente tengan un fuerte impacto en la lucha contra el incremento de obesidad (243).

2.2 Tratamiento médico nutricional para la pérdida de peso.

El balance energético se basa en una interacción entre la ingesta y el gasto de energía (244,245). La energía dietética puede derivarse de proteínas, carbohidratos, grasas y etanol (241). El gasto total de energía es la suma de la tasa metabólica en reposo, el efecto termogénico de los alimentos y el gasto de energía relacionado con la actividad física, junto con la termogénesis sin actividad física (246,247). La pérdida de peso está basada en generar un déficit energético, es decir, disminuir la ingesta energética o aumentar el gasto metabólico, razón por la cual la mayoría de las intervenciones dietéticas para la pérdida de peso prescriben alguna forma de balance calórico negativo. Las dietas bajas en calorías (LCD, por sus siglas en inglés *Low Calorie Diet*) generalmente se definen por objetivos de consumo de energía de 800 a 1.800 kcal/día (248). Las dietas VLCD del inglés “*Very Low Calorie Diet*” prescriben menos de 800 kcal/día manteniendo el objetivo de proporcionar nutrientes esenciales, aunque suelen estar suplementadas con vitaminas y electrolitos (248). Las LCD prescritas durante un promedio de 12,7 semanas inducen una pérdida media del 9,7 % del peso inicial en comparación con el

16,1 % de las VLCD (249). En un reciente metaanálisis de ensayos clínicos, los participantes asignados al azar a LCD perdieron 6,4 kg al año en comparación con los 10,3 kg de los tratados con VLCD (durante una media de 10 semanas), ambos combinados con modificaciones del estilo de vida (249).

2.3. Dietas con diferente distribución de macronutrientes.

Las dietas con diferentes composiciones de macronutrientes se pueden prescribir mediante restricción calórica o “*ad libitum*” sin un objetivo calórico específico (bajo la teoría de que la ingesta calórica más baja se logrará mediante la restricción o eliminación de determinados alimentos). Las manipulaciones de macronutrientes más comunes determinan dietas bajas en grasas, bajas en carbohidratos y altas en proteínas (241,250). Encontrar la proporción óptima de macronutrientes para promover la pérdida de peso es uno de los objetivos de la medicina de precisión y la nutrición personalizada (250,251). Así la adaptación macronutricional y temporal (horarios de comidas) tienen un impacto no sólo en la pérdida de peso, sino que también proporciona beneficios nivel cardiometabólico, como de la sensibilidad insulínica (252), a través de reducir el apetito/mayor saciedad (253–255) o aumento de la termogénesis, inducida por la proteína (206,254,255).

Los diferentes tipos de estrategias dietéticas, contenido en macronutrientes, tiempos de duración, así como su repercusión en cuanto a la pérdida de peso, quedan reflejadas y resumidas en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Resumen esquemático de diferentes estrategias dietéticas, tiempos de duración y peso perdido.

Tipo de Dieta	Características	Duración	Pérdida de peso
*VLCD	<400 kcal/día	2-4 semanas	1,2-2,0 kg/semana
*LCD	<1200 kcal/día	6-12 meses	0,5-1,5 kg/semana
Alto contenido en proteínas.	Restrictiva.	4-12 semanas	0,5-1,0 kg/semana
Baja cantidad de grasa (alto en *CH).	Restrictiva.	6-10 semanas	0,5-1,0 kg/semana
Baja cantidad de grasa (alto en *CH).	<i>Ad libitum</i>	3-6 meses	0,2-0,3 kg/semana
Alto Contenido en proteínas.	<i>Ad libitum</i>	3-6 meses	0,3-0,4 kg/semana

*VLCD: *Very Low-Calorie Diet*, LCD: *Low Calorie Diet*, CH: *Carbohidratos*.

Adaptado de Martínez JA, et al 2014.

2.3.1. Micronutrientes dietéticos: obesidad y tratamiento de la pérdida de peso.

La vitamina D está estrechamente relacionada con la exposición solar, la dieta y el metabolismo del calcio (100). La evidencia de estudios observacionales sugiere que patologías asociadas a la RI (obesidad, DM2, ECV, entre otros) se asocian a niveles bajos de vitamina D (214). El calcio (Ca^{2+}) es uno de los minerales con implicación potencial en la prevención del exceso de peso, debido a su impacto en el depósito de grasa, el metabolismo de los lípidos y la microbiota (256). Los niveles plasmáticos de magnesio (Mg^{2+}) están inversamente asociados con el riesgo de complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad (257).

2.3.2 Crononutrición: dietas intermitentes y cronorestringidas.

La crononutrición considera circadianamente los procesos metabólicos involucrados en la nutrición, con el fin de establecer

los momentos de la ingesta del paciente ofertados por el ritmo biológico o una necesidad médica concreta (258–260). Este tipo de dietoterapia tiene como objetivo la pérdida de peso y mejora cardiometabólica mediante el ajuste de la ingesta de alimentos a los ritmos biológicos (261,262), ganando cada día más la atención científica y pública. Aunque existe cierta variedad, estas pautas pueden diferenciarse en dos modelos (263):

- a) Alimentación con restricción de tiempo (TRF, de sus siglas en inglés “*Time-restricted feeding*”): consiste en restringir la ingesta de alimentos a períodos de tiempo específicos del día, generalmente entre 8 y 12 horas de ayuno continuado cada día.
- b) Ayuno intermitente (AI): implica ayunar durante 12 horas o más, con ciclos regulares entre periodos de ayuno y de alimentación, el más conocido es el método 16/8, consistiendo en 16 horas de ayuno con 8 horas de alimentación libre.
- c) Ayuno periódico (AP): involucra periodos de ayunos más prolongados (entre 1 y 3 días por semana), seguidos de 4 a 6 días de alimentación normal “*ad libitum*” de a la semana.

2.4 Actividad física y ejercicio programado.

La actividad física (AF) es cualquier movimiento corporal sostenido que aumente el gasto de energía, como caminar, bailar, nadar, trabajo físico pesado, etc. (264). El ejercicio es una subcategoría de la actividad física que se planifica, tiene un propósito y se repite regularmente para mejorar o mantener la salud y el estado físico (264,265). Los ejercicios se pueden dividir en cuatro tipos principales, aunque estos pueden superponerse incluyendo:

- Ejercicios aeróbicos, diseñados para aumentar la capacidad cardiovascular y respiratoria, como caminar o correr.

- Ejercicios de fuerza (o resistencia), diseñados para aumentar la fuerza muscular, como levantamiento de pesas o ejercicios de resistencia con el peso corporal (por ejemplo: dominadas, flexiones, sentadillas).
- Ejercicios de equilibrio diseñados para mejorar el equilibrio, como caminar de punta a punta o *tai-chi*.
- Ejercicios de movilidad (o flexibilidad) destinados a mantener o mejorar el rango de movimiento alrededor de una articulación o alargar un músculo, como estiramiento o yoga.

2.5 Estrategias farmacológicas.

Entre los primeros remedios y medicamentos pioneros para la pérdida de peso figuran los catárticos, purgantes y eméticos (266). A finales del siglo XIX y principios del XX, las hormonas tiroideas, el dinitrofenol y las anfetaminas o congéneres, como las aminas simpaticomiméticas (*benzedrina*), los inhibidores tricíclicos de la recaptación de noradrenalina (*mazindol*) y los agentes serotoninérgicos (*fenfluramina*), así como varios laxantes y diuréticos, fueron descartados debido a sus negativos efectos secundarios (267). Posteriormente, las terapias combinadas (*fentermina + fenfluramina*, o *efedrina + cafeína*) se abandonaron debido a consecuencias adversas no deseadas (268). Las investigaciones con mecanismos que controlan la ingesta de alimentos, como los relacionados con el neuropéptido Y, los agonistas de los receptores de melanocortina o las vías de la leptina/glerina, no han tenido éxito hasta la fecha, e incluyen un inhibidor de la recaptación de multiaminas (*sibutramina*) introducido en la década de 1990 y un antagonista de los receptores cannabinoides (*rimonabant*) que se retiraron del mercado debido al aumento de la incidencia de suicidios y al aumento de eventos cardiovasculares tras su administración, respectivamente (269,270).

La tetrahidrolipstatina (*orlistat*), un inhibidor de la lipasa pancreática que fue aprobado por la FDA en 1999. Posteriormente, en 2012, se autorizaron dos moduladores del apetito: la liraglutida, un agente imitador del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), y la lorcaserina, un agonista serotoninérgico (266). Desde 2014, dos moléculas diseñadas inicialmente con fines neurológicos (el bupropión, un antidepresivo, y el topiramato, un antiepiléptico) se prescriben como parte de una terapia dual con naltrexona (un antagonista de los receptores opioides) o fentermina (un simpaticomimético), respectivamente (271).

Actualmente, en el caso de que el intento de bajada de peso fracase mediante modificaciones en el estilo de vida y en el patrón dietético. La farmacoterapia se recomienda a aquellos pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² o un IMC ≥ 27 kg/m² con alguna condición asociada al exceso de peso (272). La FDA (*Food and Drug Administration*) de EE. UU. aprobó nuevos medicamentos de farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad a corto plazo y desde que se retiró la Lorcaserina, existen las estrategias farmacológicas para uso a largo plazo se basan en cinco fármacos, [Naltrexona-Bupropión (Contrave), Orlistat (Xenical, Alli), Liraglutida (Saxenda) y Phentermine-Topiramate (Qsymia)] y el Gelesis, que es un hidrogel de polimérico con cierto efecto saciante (273–275).

2.5.1 Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y su receptor (GLP-1R).

Los GLP-1y GLP-1R, son un grupo de fármacos con efecto incretina²⁷ que están siendo una revolución en los pacientes con obesidad y sus complicaciones clínicas asociadas (276,277). Las

²⁷ Efecto incretina: mayor liberación de insulina por el páncreas cuando el estímulo de glucosa es gastrointestinal, comparado a cuando el estímulo es endovenoso.

acciones beneficiosas basadas en la activación del “*eje enteroinsular*” son complejas y tienen múltiples objetivos, involucrando el intestino, cerebro, páncreas e hígado (278). Liraglutide, administrado por vía subcutánea 3 mg/día, es uno de los primeros fármacos de este grupo aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad, con pérdidas de peso de hasta 8,5 kg en períodos de tiempo relativamente cortos (entre 3 a 12 meses) (277). Existen otros ya aprobados como son Lixisenatide, Exenatide y Semaglutide, este último con una versión vía oral (Rybelsus ®) (279,280), llegando a obtener mejoras en el perfil lipídico, glucémico y pérdidas 3,75 a 5,3 kg de peso (Semaglutide S.C) frente a las obtenidas mediante dieta y ejercicio o metformina, respectivamente (281). En los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado doble sobre el efecto de GLP-1 sobre el HGNA, con 320 pacientes, en el 40 % de los pacientes se logró resolver el HGNA frente al 17 % en el grupo placebo ($p < 0,001$ para Semaglutide 0,4 mg frente a placebo), sin obtener resultados en pacientes con fibrosis establecida (282,283). Otros nuevos fármacos como Tirzepatida, un agonista de los receptores del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que se administra por vía subcutánea una vez a la semana, mostrando una pérdida de peso de -16,1 kg (dosis de 5 mg/semana), -22,2 kg (dosis de 10 mg/semana) y de -23,6 kg (dosis de 15 mg/semana) en pacientes con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ junto con complicaciones asociadas (284). Estudios posteriores mostraron la superioridad de Tirzepatida frente a Semaglutide 1mg semanal, objetivando pérdidas adicionales de peso de -1,5 kg (5mg/semana), -3,6 kg (10mg/semana), y de -5,5kg (15mg/semana) (285).

2.6 Probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal.

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) define los probióticos como "microorganismos vivos que, después de la ingestión en cantidades específicas, ejercen beneficios para la salud del huésped" (286) y los prebióticos como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped conferir un beneficio para la salud" (287). Los resultados de una revisión sistemática indican que los probióticos, basados en la utilización de uno o varios microorganismos, podrían tener un efecto favorable en personas con sobrepeso u obesidad tanto en la pérdida de peso, como en marcadores antropométricos relacionados y manifestaciones clínico-metabólicas (193). En particular *Lactobacillus gasseri* (288–290), que mostraron una disminución en el peso corporal (289), el IMC (288,289), la circunferencia de la cintura (288–290) y las áreas de grasa visceral (288,289) y subcutánea (288) con el uso de probióticos. Diferentes cepas de *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) *L. acidophilus* solas o junto con diferentes cepas de los géneros *Bifidobacterium* (291) o *Lactobacillus* (292), mostraron efectos en la reducción ponderal incluso cuando los participantes no se sometieron a restricción energética, durante un período de intervención ≥ 8 semanas. Los diferentes mecanismos por los cuales los probióticos, pueden tener efectos cardiometabólicos incluyen (193): a) disminución de la inflamación inducida por LPS²⁸ al reducir la traslocación bacteriana, b) mejora en la sensibilidad a la insulina, c) aumento de la secreción de leptina, péptido análogo de glucagón-1 y polipéptido pancreático, que en conjunto provocan un aumento de la saciedad.

²⁸ LPS: Lipopolisacáridos.

2.7 Terapia cognitivo-conductual y educación nutricional.

La terapia cognitiva conductual (TCC) es una forma de psicoterapia que ha demostrado ser eficaz para una variedad de afecciones, entre ellas la obesidad (238). La modificación del comportamiento ha jugado un importante papel dentro de los programas de pérdida de peso durante más de un cuarto de siglo (293–297). También está orientada a desarrollar estrategias para ayudar a las personas a desarrollar un comportamiento asertivo, aprender técnicas cognitivas para manejar sus discusiones internas y formas de afrontar el estrés. La innovación más reciente en el uso de las intervenciones sobre el estilo de vida es la aplicación de herramientas “*online*” como la retroalimentación automática por email, el asesoramiento por correo electrónico y la terapia conductual (298).

2.8 Cirugía de la obesidad.

En las personas con obesidad que no obtienen una pérdida de peso significativa mediante modificaciones en el estilo de vida o farmacoterapia, la cirugía puede ser una opción (1,12). En términos quirúrgicos recibe el nombre de cirugía bariátrica y en términos endocrinológicos cirugía metabólica, donde las indicaciones generales son un IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con complicaciones metabólicas asociadas (DM2, HTA, MetS, etc.) (12,272). Dentro de las técnicas del tratamiento quirúrgico de la obesidad destacan (299):

- Restrictivas, con el objetivo de disminuir el tamaño del estómago, que conduce a un aumento de la saciedad. Las modalidades más empleadas son la banda gástrica ajustable y la gastrectomía tubular. Esta última hoy en día se ha convertido en la “*Gold standard*” (300).
- Malabsortivas, basadas en la disminución de la longitud de

intestino, por la que se pasan los alimentos; impidiendo su absorción. Dentro de este tipo de técnicas, la más utilizada es el bypass²⁹ yeyunoileal.

- Mixtas, que son una combinación entre las dos modalidades, restrictivas y malabsortivas, siendo el bypass gastroyeyunal la principal técnica quirúrgica.

Los beneficios de la cirugía bariátrica o “*metabólica*” van más allá de la pérdida de peso, ya que mejoran los perfiles metabólicos de las personas con exceso de peso (301), reduciendo la inflamación crónica relacionada con la obesidad, equilibrando la microbiota intestinal (302) y aumentando la sensibilidad a la insulina, pudiendo llegar a la remisión a largo plazo de la DM2 (303–305).

3. Medicina personalizada de precisión.

La medicina basada en la evidencia considera la práctica clínica individualizada, es decir la valoración de la historia clínica, junto con la interpretación de las determinaciones metabólicas disponibles de cada paciente (306). La medicina de precisión consiste en el estudio y conocimiento profundo del fenotipo y genotipo apoyados en los conocimientos proporcionados por innovaciones tecnológicas y ómicas, junto con la historia clínica y determinaciones bioquímicas clásicas que permiten caracterizar y, con ello, tratar íntegramente las necesidades específicas de cada paciente (307,308). La medicina de precisión tiene cinco objetivos: personalizar la atención, predecir la progresión de la enfermedad, predecir el éxito terapéutico, prevenir la progresión de la enfermedad y lograr una adecuada adherencia a la terapia. La medicina personalizada defiende la idea de la existencia de que

²⁹ Bypass: Desviación que se realiza para salvar una obstrucción en un conducto anatómico.

cada individuo posee características intrínsecas únicas que se diferencian por matices a nivel genómico y metagenómico (307). En este sentido la aplicación de los progresos tecnológicos basados en el conocimiento de datos “*Big data*” y “*machine learning*”, biomarcadores, genómica, epigenómica, metabolómica, entre otras, están haciendo posible poder llevar a cabo una medicina personalizada de “*precisión*”, con el exhaustivo conocimiento de los procesos diagnósticos, junto con tratamientos y medidas preventivas adaptadas a las necesidades específicas de cada paciente (307,309).

La obesidad es una enfermedad multifactorial (9,12), con una respuesta de pérdida de peso variable dependiendo del enfoque de tratamiento (310,311). La medicina de precisión supone un nuevo paradigma para mejorar la clasificación de la obesidad, con el objetivo final de maximizar la eficacia, la eficiencia, la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento (312). El paradigma de la medicina de precisión no es nuevo, pero la revolución de las tecnologías de perfiles ómicos, los datos disponibles de los registros médicos electrónicos y la implementación de sistemas de clasificación alternativos pueden permitir modelos más precisos para alcanzar el objetivo final (312). La iniciativa de los Institutos Nacionales de la Salud titulada *Accumulating Data to Optimally Predict Obesity Treatment (ADOPT) Core Measures Project* tiene como objetivo desarrollar un modelo integrado para los dominios biológico, ambiental, conductual y psicosocial para comprender la variabilidad individual en el tratamiento de la obesidad (313).

3.1 Nutrición estratificada, personalizada y de precisión.

La nutrición estratificada agrupa a individuos/poblaciones con características similares y brinda intervenciones nutricionales compartidas por el grupo (251). Por otro lado, la nutrición personalizada va un paso adelante, realizando un asesoramiento

nutricional adecuado de cada individuo, teniendo en cuenta las características fenotípicas y genotípicas endógenas (nutrigenómica, metagenómica y metabolómica), y ambientales del paciente, obteniendo una mayor eficacia en la prevención de enfermedades crónicas (314).

La nutrición de precisión depende de la integración de los datos genéticos y epigenéticos con la información fenotípica del individuo (características clínicas/conductuales familiares y personales, información sobre la alimentación perinatal, factores ambientales, entre otros.), llegando a tener una comprensión objetiva y cuantitativa suficiente sobre las complejas relaciones entre un individuo, su consumo de alimentos y su fenotipo (incluida la salud) para ofrecer una intervención/asesoramiento nutricional personalizado apoyada en “ómicas” (300).

Las bases conceptuales de la nutrición personalizada defienden la idea de la individualización de los consejos, productos o servicios nutricionales, pudiendo establecerse en base a (251):

- Evidencia biológica de respuestas diferenciales a alimentos/nutrientes dependientes de características genotípicas o fenotípicas.
- Análisis del comportamiento actual, preferencias, barreras y objetivos y posterior ejecución de intervenciones, que motiven y permitan a cada persona realizar los cambios adecuados en su patrón alimentario.

La personalización nutricional del individuo, con el fin de definir y caracterizar fenotípicamente las necesidades del paciente, se apoya en las diferentes tecnologías “ómicas”, las cuales se pueden dividir en (251,315):

- La nutrigenética, que estudia los efectos de las variaciones genéticas en la interacción entre la dieta y la salud, como es

el caso del manejo de errores congénitos del metabolismo como la fenilcetonuria, donde se puede lograr una “*nutrición de precisión*” utilizando información sobre una sola característica, es decir, el genotipo (**Figura 10**).

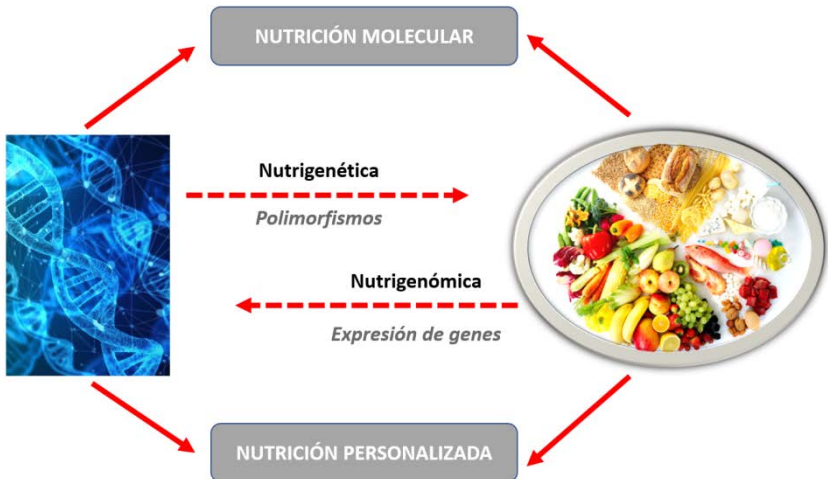


Figura 10 Representación gráfica de la integración entre la nutrición molecular y la nutrición personalizada.

Basada en libro: *Plan DIOGENES para el control del peso* JA Martínez et al. (2013)

- La nutrigenómica, que es un aspecto de la nutrición personalizada que estudia la expresión genética en respuesta a un estímulo metabólico, por ejemplo, la secreción de insulina ante niveles elevados de glucosa en sangre mediante la síntesis de mRNA.
- La epigenómica, que es una rama de la genómica que se ocupa de los cambios epigenéticos (acetilación, metilación, modificación de histonas, cambios en el microARN) que modifican la expresión y función del material genético de un organismo.

- La metabolómica, que constituye el estudio y análisis científico de los metabolitos (generalmente restringidos a moléculas pequeñas, es decir, <900 daltons) producidos por una célula, tejido u organismo, que son indicadores de procesos metabólicos.
- La metagenómica, que comprende el estudio del microbioma, la totalidad de los microbios en entornos específicos (es decir, el intestino humano) con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.

A medida que se progresa desde una nutrición más generalista, a una nutrición poblacional, individualizada y personalizada de precisión, se hacen necesarias una mayor recopilación de las características y variables del individuo, así como su interpretación e interrelación (**Figura 11**). Por ejemplo, la estratificación puede



Figura 11 Esquema representativo de los diferentes tipos de nutrición desde una nutrición general a una nutrición personalizada de precisión.

llevarse a cabo utilizando una o varias variables, como la edad, el género o el estado de salud. La nutrición de precisión es necesaria dada la complejidad de las relaciones entre la dieta individual y el fenotipo. Por tanto, sería necesario desplegar una amplia gama de dimensiones/características, incluyendo enfoques de "Big data". La nutrición de precisión tiene presente las características únicas de cada paciente como la genética, el metabolismo, los hábitos de estimo de vida, entre otros (251).

Además, en los pacientes con obesidad se enfoca en adaptar e individualizar las recomendaciones nutricionales necesarias para

cada “fenotipo” o “cluster” al que pertenezca el paciente (293,316), optimizando así la pérdida de peso, la adherencia terapéutica, minimizando el efecto rebote y promoviendo su sostenibilidad a largo plazo (310). Individualizan las ingestas calóricas, los macronutrientes y los patrones de alimentación para maximizar la eficacia y la adherencia nutricional (317–319).

3.2 Biomarcadores de predicción y prescripción personalizada.

El grupo de trabajo "*Biomarkers, Endpoints, and other Tools*" (BEST), avalado por la FDA, define un biomarcador como un valor o característica definida que mide o indica un proceso biológico normal, patológico o de respuesta a una exposición o intervención (320). Las características de un buen biomarcador son: sencillez a la interpretación, coste-efectividad, correctamente validado en diferentes poblaciones, reproducibilidad, con sensibilidad y especificidad por el proceso biológico correspondiente (300).

Existen numerosos biomarcadores con gran variedad de aplicaciones (diagnóstica, pronóstica, predictivas,...) (321). Los diferentes tipos de muestra pueden ser: a) Sangre: para mediciones bioquímicas y metabólicas (TG, glucosa, HBA1c, etc.), recuento celular, análisis inmunológicos, etc. b) Orina: donde medir parámetros de función renal (creatinina). c) Salivales: como la medición de cortisol. d) En Heces: como la medición de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer de colon o medición de déficits enzimáticos. e) Tejido adiposo: como caracterizar anatomopatológicamente el tipo de grasa corporal. f) En Cabello, como la medición de ciertos tipos de drogas. g) Físicos, como la presión arterial o la frecuencia cardiaca. h) Radiológicos o nucleares. i) genéticos. j) microbiológicos, entre otros (300).

El desarrollo de estos marcadores, aunados a los avances de la bioquímica y biología molecular, está creando un mayor precisión en el diagnóstico y correcta clasificación de la obesidad (27,322). Se dispone de escalas diseñadas y validadas que permiten cuantificar el riesgo de enfermedad y mortalidad asociado a la obesidad, como el Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton (EOSS), logran categorizar a los pacientes obesos en relación con la presencia de complicaciones metabólicas (323). Así mismo, se han descrito marcadores con capacidad para reflejar la composición corporal de los pacientes con obesidad, como la DEXA/DXA, así como índices o variables bioquímicas que son útiles como predictores de ENT, como la HBA1c, TG, HDL-c, la relación TG / HDL-c, el índice TyG, entre otros (121,324). Estas herramientas son útiles a la hora de establecer la correcta clasificación y caracterización del fenotipo corporal, orientando así a un preciso tratamiento personalizado en los pacientes con exceso de peso (250,323,325,326).

3.3 Marcadores lipídicos y de resistencia a la insulina: Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG).

Una gran variedad de determinaciones basales obtenidas a partir de una analítica sanguínea han sido propuestas como marcadoras o predictoras de ciertas condiciones clínicas, procesos patológicos o enfermedades (321). El índice aterogénico o la relación TG/HDL-c y el índice TyG han surgido como marcador o predictores de ECV (327), así como el colesterol LDL-c (328–330). La resistencia a la insulina (RI) se define como la incapacidad de esta hormona para desempeñar adecuadamente sus funciones biológicas, cursando con hiperinsulinismo, que es estimada en la práctica clínica mediante el índice HOMA-IR (116), a pesar de que la prueba de referencia es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico (1,12,106,111). En los últimos años ha ido creciendo el desarrollo de nuevos

biomarcadores de RI, como el HOMA- β , el índice QUICKI o el índice de Mcai, entre otros (111,117).

El Índice Triglicéridos-Glucosa fue propuesto por *Simental-Medina et al.* en 2008 como marcador subrogado³⁰ de resistencia a la insulina (118), siendo reformulado en 2010 (119), y cuyo cálculo deriva de los niveles de glucosa y TG plasmáticos en ayunas, basándose en la siguiente fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicéridos en ayunas (mg/dL)} \times \text{glucemia en ayunas (mg/dL)} / 2]$ (118,119). La precisión diagnóstica del índice TyG en la identificación de IR basado en el índice HOMA-IR como prueba de referencia ha sido probada en varios estudios, diferentes enfermedades y etnias, por lo que se ha convertido en una opción atractiva debido a la alta disponibilidad y bajo costo de las determinaciones bioquímicas necesarios para su cálculo (118,119).

En efecto, diferentes estudios han demostrado la utilidad del índice TyG en otros tipos de procesos o patologías como DM2 (122), HTA (121), aterosclerosis (123,124), el síndrome metabólico (125,126), ECV (127,128), diabetes gestacional (331,332), entre otras comorbilidades relacionadas con la RI. En este contexto el índice TyG ha tenido una buena rentabilidad en la predicción y diagnóstico de patologías relacionadas con la RI en Europa (333), África (334), Asia (335,336), América (337) y Sudamérica (126,338).

Vistas las valiosas utilidades del índice TyG, numerosos investigadores han ido desarrollando variaciones del mismo con el fin de aumentar aún más su precisión, como es el caso de un estudio español publicado por *De Cuevillas et al.*, donde observaron que existía una asociación significativa entre el TyG-WC (*Triglyceride Glucose-Waist Circumference*) y DM2, dislipemia,

³⁰ Marcador subrogado: Parámetro analítico definitorio de un diagnóstico o situación clínica.

HTA y MetS (339). Otro estudio reciente con una cohorte de población china (N=116.661), demostró la asociación causal entre el IMC-TyG y la DM2, centrándose en la utilidad de este índice, ya que es sencillo, económico y fiable en la práctica médica para proporcionar una detección precoz y establecer medidas preventivas tempranas frente a la obesidad (120), siendo de gran valor en el campo de la medicina personalizada y de precisión en entornos clínicos primarios.

Posteriormente, la utilidad del índice TyG en la práctica clínica como marcador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica fue avalada por los resultados de un gran estudio de cohorte observacional retrospectivo de 55.593.134 sujetos de 40 años o más incluidos en la Base de Datos Nacional de Información Sanitaria de Corea del Sur, en el que los valores más altos de este índice se relacionaron con un mayor riesgo de complicaciones importantes de la aterosclerosis (340). Por otra parte, un estudio brasileño (N=2.330), subrayó que este parámetro se relaciona positivamente con una mayor tasa de ECV sintomática y con factores de riesgo metabólico (341). También, datos de *Wang et al*, demostraron que en comparación con el HOMA-IR, el índice TyG se asocia de forma independiente y más fuerte a complicaciones vasculares en pacientes con DM2 (341).

El índice TyG no necesita la determinación de la insulina para su estimación o cálculo, lo que lo hace más económico, a partir de una única muestra obteniendo accesibilidad (por ejemplo, para estudios clínicos y epidemiológicos) y en términos de aplicabilidad, la glucosa y los TG son pruebas bioquímicas que se realizan de forma rutinaria en el ámbito de la atención primaria (342). El índice TyG es un sustituto interesante para la detección de la RI, pudiendo llegar a tener un gran valor en el campo de la medicina personalizada y nutrición de precisión.

CONCLUSIÓN.

El exceso de peso en la actualidad afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo (2), con una tendencia exponencialmente creciente en las tasas de prevalencia de la acumulación desproporcionada de tejido adiposo (1,218). Las causas pueden ser conductuales, incluyendo el sedentarismo y cambios en los patrones alimentarios, así como asociados a factores genéticos y metagenómicos, que también contribuyen a esta situación (1,6). El exceso de peso predispone a enfermedades como DM2, HTA, HGNA, MetS, con consecuencias sobre la ECV que conllevan una menor esperanza de vida (1,12). De hecho, la ECV representó más del 50% de las muertes en 2019 y se considera la principal causa de años de vida ajustados por discapacidad en todo el mundo (142). Las estrategias de prevención de la obesidad no están siendo plenamente eficaces (231), por lo que se ha convertido en uno de los mayores retos para la medicina y la salud pública (1,6). La OMS estableció en 2013 un plan de acción para la prevención y el control de ENT 2013-2020, teniendo como objetivo disminuir la mortalidad prematura hasta un 25% para el 2025 (232).

Cada vez más se hace evidente que la atención debe centrarse en la caracterización individualizada del paciente con obesidad, con el objetivo de llegar a una intervención nutricional de precisión (236,319,343). La evidencia científica ha demostrado que la obesidad y sus comorbilidades son evitables si se adoptan estrategias de prevención y terapéuticas precozmente (344). La obesidad puede acompañarse de diferentes fenotipos clínicos (206,316). En este contexto, la prescripción nutricional personalizada representa un posible enfoque tanto para la prevención como para el tratamiento del exceso de peso

(236,319,343). El adelgazamiento de peso tiene una multitud de beneficios cardiometabólicos (233,234). El primer escalón terapéutico está basado en disminuir el aporte energético (dietas) y aumentar el gasto metabólico (ejercicio) (1,9,12). En este contexto, existen diferentes tipos de dietas, con una variabilidad en la distribución de macronutrientes (1,44,236,345), donde las dietas moderadamente altas en proteínas y bajo índice glucémico, parecen regular la saciedad del paciente, mejorar el perfil homeostático de la glucosa y además inducir la termogénesis, pudiendo conseguir con ello un mejor control del peso, mejora cardiometabólica y prevenir la recuperación del peso adelgazado o “*efecto rebote*” (346–348). La normalización del peso corporal para la altura del paciente no sólo produce beneficios a nivel analítico o ponderal, sino también una mejora psicosocial, aumentando con ello, el nivel de calidad de vida y bienestar y disminuyendo los posibles futuros años de vida ajustados por discapacidad (349–351).

La integración y diseño de biomarcadores capaces de caracterizar el metabolismo, así como las necesidades dietéticas y/o farmacológicas de cada paciente, son el futuro de la atención personalizada y nutrición de precisión. Hay marcadores subrogados de adiposidad de los pacientes obesos, como la DEXA/DXA de alto coste económico y tecnológico. Mientras que otros índices o parámetros bioquímicos se utilizan como predictores de ENT, como es la HBA1c, los TG, el HDL-c, la relación TG / HDL-c, el índice TyG, entre otros (121,324), por su bajo coste, fácil interpretación y gran accesibilidad en laboratorios rutinarios. El TyG es un índice, descrito recientemente como marcador de resistencia a la insulina (118,119), que ha demostrado una alta correlación patologías relacionadas con la obesidad cómo son: la HTA (121), DM2 (122), ECV (127,128), aterosclerosis (123,124) y el síndrome metabólico (125,126), entre otros. Además, se trata de

un índice práctico, de fácil interpretación, bajo coste económico (120).

PERSPECTIVAS FUTURAS.

Entre los marcadores de adiposidad el índice TyG ha mostrado ser una valiosa herramienta para valorar la resistencia a la insulina tanto en pacientes con peso normal, como en aquellos con exceso de peso, cuya eficiencia diagnóstica no sólo es debida su fácil utilización, análisis en laboratorios de rutina, sino también a su bajo coste económico y fácil interpretación. Este índice ha mostrado estar relacionado con varias patologías relacionadas con el exceso de peso como el la DM2, el HGNA/EHE o el MetS, entre otros, en diferentes geolocalizaciones y etnias. En este contexto, su utilización de manera rutinaria abre la puerta a un horizonte en el que a través de dos determinaciones bioquímicas sencillas (TG y glucosa), puede caracterizarse holísticamente al paciente con exceso de peso.

El fenotipado del paciente con obesidad es un concepto en constante crecimiento, centrado un único objetivo que es el dar lo mejor al paciente. Nuestros hallazgos podrían ser de utilidad para proporcionar estrategias médico-nutricionales óptimas, personalizadas y de precisión, al paciente con exceso de peso, basándose en la RI inicial previa al tratamiento. Además, la aplicación de este índice como marcador sustituto de grasa corporal podrá ser de gran valor tanto en el mundo de la investigación, como en un mejor manejo y estratificación del paciente con exceso de adiposidad. Para futuros estudios, sería de gran interés el estudio de la implicación de ciertos polimorfismos en este índice, así como el establecimiento de puntos de cortes estandarizados para cada país, ya que podría ser un complemento e incluso un sustituto del

actual IMC para la correcta clasificación metabólica de los pacientes con MetS.

Los avances recientes en ensayos bioquímicos de alto rendimiento han contribuido a la caracterización parcial de la fisiopatología de la obesidad, así como a la comprensión del papel que juegan los factores intrínsecos, ambientales y sus interacciones, en el desarrollo y progresión de esta misma. Estos datos han llevado al desarrollo de marcadores biológicos que se están incorporando o se incorporarán a las estrategias para desarrollar líneas personalizadas de tratamiento de la obesidad.

La medicina de precisión presenta actualmente diversas iniciativas sin embargo, quedan todavía interrogantes por resolver antes de que la medicina de personalizada en la obesidad pueda convertirse en una práctica cotidiana basada en criterios ómicos de precisión, considerando la resistencia a la insulina, estimada mediante el índice TyG, como un elemento para mejorar el diagnóstico, pronóstico y seguimiento terapéutico en la medicina personalizada y nutrición de precisión, en el contexto de la obesidad y comorbilidades asociadas.

REFERENCIAS.

1. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Dec 15;3(1):17034.
2. Obesity [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
3. Afshin A, Forouzanfar M, Reitsma M, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):13–27.
4. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec 1;6(12):944–53.
5. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. Position statement of the SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clínica Española (English Ed.* 2015 Dec 1;215(9):505–14.
6. Navarro-González D. El Índice Triglicéridos-Glucosa como predictor de Diabetes tipo 2 y su relación con el Estado Metabólico y la Obesidad. *Clínica Universidad de Navarra;* 2016.
7. Pérez Arellano JL. Manual de patología general, “Fisiopatología del metabolismo.” 7^a ed. Elsevier Masson, D.L.2013.; 2013. 520–558 p.
8. Rinella ME, Lazarus J V., Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023 Jun;

9. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):254–66.
10. Porth CM. Alterations in Nutritional Status. In: Porth CM, C. Grossman S, editors. *Porths Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. NINTH EDIT. 2014. p. 1224–63.
11. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 2021 Aug 1;13(8).
12. Xihua L, Hong L. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12.
13. Rozman Borstnar C CF. Farreras Rozman *Medicina interna*. “Metabolismo y nutrición.” 18^a ed. Elsevier; 2016. 1752–1905 p.
14. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Bailey KR, Collazo-Clavell ML, et al. Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun;32(6):959.
15. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012 Mar 1;23(2):124–8.
16. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2430–40.
17. Wilkinson KH, Helm M, Lak K, Higgins RM, Gould JC, Kindel TL. The Risk of Post-operative Complications in Super-Super Obesity Compared to Super Obesity in Accredited Bariatric Surgery Centers. *Obes Surg*. 2019 Sep 15;29(9):2964–71.

18. Obesity in Adults [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/obesity-in-adults#GUID-6658DF2B-1D29-4C96-8D39-6FBB907D40A6__ANC_2088416156
19. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk-a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Oct 1;45(10):2141–55.
20. Correa-Rodríguez M, González-Ruíz K, Rincón-Pabón D, Izquierdo M, García-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, et al. Normal-Weight Obesity Is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Young Adults. *Nutrients*. 2020 Apr 1;12(4).
21. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71–82.
22. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet (London, England)*. 2016 Aug 20;388(10046):776–86.
23. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016 Apr 1;91(4):443–55.
24. Nishida C, Barba C, Cavalli-Sforza T, Cutter J, Deurenberg P, Darnton-Hill I, et al. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157–63.
25. Stanford FC, Lee M, Hur C. Race, Ethnicity, Sex, and

- Obesity: Is It Time to Personalize the Scale? *Mayo Clin Proc.* 2019 Feb 1;94(2):362–3.
26. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: Clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014 Sep 3;312(9):943–52.
 27. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan 1;151(1):11.
 28. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res.* 2018 Nov 1;148(5):648.
 29. Brajkovich IE, Aschner P, Taboada L, Camperos P, Gómez-Pérez R, Aure G, et al. Consenso ALAD. Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Alad.* 2019 Jul 22;9(91).
 30. Como utilizar el plicómetro para medir tu grasa corporal - bulevip.com [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://bulevip.com/blog/como-utilizar-el-plicometro-para-medir-tu-grasa-corporal/>
 31. Portao J, Bescós R, Irurtia A, Cacciatori E, Vallejo L, Bescós R. Valoración de la grasa corporal en jóvenes físicamente activos: antropometría vs bioimpedancia ASSESSMENT OF BODY FAT IN PHYSICALLY ACTIVE YOUNG PEOPLE: ANTHROPOMETRY VS BIOIMPEDANCE.
 32. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep;64(3 Suppl).
 33. Castizo-Olier J, Irurtia A, Jemni M, Carrasco-Marginet M, Fernández-García R, Rodríguez FA. Bioelectrical

- impedance vector analysis (BIVA) in sport and exercise: Systematic review and future perspectives. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
34. Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clin Nutr*. 2021 Sep 1;40(9):5238–48.
 35. Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica: estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp*. 2013;28(2):286–95.
 36. Heyward VH. WDR. Applied body composition assessment. 2nd ed. Heyward VH. WDR, editor. Human Kinetics; 2004. 1–268 p.
 37. Fields DA, Wilson GD, Gladden LB, Hunter GR, Pascoe DD, Goran MI. Comparison of the BOD POD with the four-compartment model in adult females. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(9):1605–10.
 38. Pérez Miguelsanz MJ, Cabrera Parra W, Varela Moreiras G, Garaulet M. Regional distribution of the body fat: use of image techniques as tools for nutritional diagnosis. *Nutr Hosp*. 2010;25(2):207–23.
 39. Almeida JMG, García CG, Aguilar IMV, Castañeda VB, Guerrero DB. Morphofunctional assessment of patient's nutritional status: a global approach. *Nutr Hosp*. 2021;38(3):592–600.
 40. Cuatrecasas G, de Cabo F, Coves MJ, Patrascioiu I, Aguilar G, March S, et al. Ultrasound measures of abdominal fat layers correlate with metabolic syndrome features in patients with obesity. *Obes Sci Pract*. 2020 Dec 1;6(6):660.
 41. Hamagawa K, Matsumura Y, Kubo T, Hayato K, Okawa M, Tanioka K, et al. Abdominal visceral fat thickness measured

- by ultrasonography predicts the presence and severity of coronary artery disease. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Nov;36(11):1769–75.
42. MacDonald AJ, Greig CA, Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011 Dec;5(4):342–9.
 43. Lu Y, Li N, Kamishima T, Jia P, Zhou D, Hind K, et al. Visceral Obesity and Lipid Profiles in Chinese Adults with Normal and High Body Mass Index. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2022 Oct 1;12(10).
 44. Verdich C, Barbe P, Petersen M, Grau K, Ward L, Macdonald I, et al. Changes in body composition during weight loss in obese subjects in the NUGENOB study: Comparison of bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Diabetes Metab.* 2011 Jun;37(3):222–9.
 45. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 5;117(5):605–13.
 46. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS, Goldstone AP, Doré CJ, McCarthy JP, et al. The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jan;20(1):76–87.
 47. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev.* 2008 Jul;9(4):312–25.
 48. Heymsfield SB, Gonzalez MCC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free

- mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev.* 2014;15(4):310–21.
49. Hall JE, Da Silva AA, Do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010 Jun 4;285(23):17271–6.
 50. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Sironi AM, Natali A, Muscelli E, et al. beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes.* 2004 Dec;53 Suppl 3(SUPPL. 3).
 51. Shen W, Wang ZM, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res.* 2003;11(1):5–16.
 52. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(8):E691–714.
 53. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 Jul 1;19(1):25–37.
 54. Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab.* 2013 May 7;17(5):644–56.
 55. Schirinzi V, Poli C, Berteotti C, Leone A. Browning of Adipocytes: A Potential Therapeutic Approach to Obesity. *Nutrients.* 2023 May 8;15(9):2229.
 56. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):105–9.
 57. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem*

- Biophys Res Commun. 2010 May 21;396(1):101–4.
58. Arner P, Andersson DP, Thörne A, Wirén M, Hoffstedt J, Näslund E, et al. Variations in the size of the major omentum are primarily determined by fat cell number. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5).
 59. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther.* 2020 Dec 1;24(6):653–63.
 60. Heinonen S, Saarinen L, Naukkarinen J, Rodríguez A, Frühbeck G, Hakkarainen A, et al. Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in acquired obesity. *Int J Obes (Lond).* 2014 Nov 13;38(11):1423–31.
 61. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism.* 2022 Aug;133:155217.
 62. Yoo S. Dynamic Energy Balance and Obesity Prevention. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(4):203–12.
 63. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR, Williams OD, Popkin BM. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan 1;85(1):201–8.
 64. Obri A, Claret M. The role of epigenetics in hypothalamic energy balance control: implications for obesity. *Cell Stress.* 2019 Jul 1;3(7):208–20.
 65. Barbosa SS, Sousa LCM, de Oliveira Silva DF, Pimentel JB, Evangelista KCM de S, Lyra C de O, et al. A Systematic Review on Processed/Ultra-Processed Foods and Arterial Hypertension in Adults and Older People. *Nutrients.* 2022 Mar 1;14(6).

66. Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Gea A, Mendonça R de D, Lahortiga-Ramos F, et al. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur J Nutr.* 2020 Apr 1;59(3):1093–103.
67. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NRC, Johnston BC. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children’s dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2016 Oct 1;17(10):945–59.
68. Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med.* 2002 Dec 30;113 Suppl 9B(9 SUPPL. 2):47–59.
69. Trivedi T, Liu J, Probst J, Merchant A, Jones S, Martin AB. Obesity and obesity-related behaviors among rural and urban adults in the USA. *Rural Remote Health.* 2015;15(4).
70. Fitzgerald MP, Hennigan K, O’Gorman CS, McCarron L. Obesity, diet and lifestyle in 9-year-old children with parentally reported chronic diseases: findings from the Growing Up in Ireland longitudinal child cohort study. *Ir J Med Sci.* 2019 Feb 1;188(1):29–34.
71. Romero-Ibarguengoitia ME, Vadillo-Ortega F, Caballero AE, Ibarra-González I, Herrera-Rosas A, Serratos-Canales MF, et al. Family history and obesity in youth, their effect on acylcarnitine/aminoacids metabolomics and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Structural equation modeling approach. *PLoS One.* 2018 Feb 1;13(2).
72. Corica D, Aversa T, Valenzise M, Messina MF, Alibrandi A, De Luca F, et al. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 May 2;9(MAY).

73. Ben Slama F, Achour A, Belhadj O, Hsairi M, Oueslati M, Achour N. Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia). *Tunis Med.* 2002 Sep;80(9):542–7.
74. Dhana K, Haines J, Liu G, Zhang C, Wang X, Field AE, et al. Association between maternal adherence to healthy lifestyle practices and risk of obesity in offspring: results from two prospective cohort studies of mother-child pairs in the United States. *BMJ.* 2018 Jul 4;362:k2486.
75. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021 Sep 1;136.
76. Beets MW, Wallner M, Beighle A. Defining standards and policies for promoting physical activity in afterschool programs. *J Sch Health.* 2010 Aug;80(8):411–7.
77. Boissonnault WG, White DM, Carney S, Malin B, Smith W. Diagnostic and procedural imaging curricula in physical therapist professional degree programs. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014;44(8):579–86.
78. Salam RA, Padhani ZA, Das JK, Shaikh AY, Hoodbhoy Z, Jeelani SM, et al. Effects of Lifestyle Modification Interventions to Prevent and Manage Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020 Aug 1;12(8):1–23.
79. Wu Y, Duan H, Tian X, Xu C, Wang W, Jiang W, et al. Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. *Front Genet.* 2018 May 16;9(MAY).
80. Kasuga M. Genetic factor for diabetes and obesity. *Nihon Rinsho.* 2010;68(8):359–63.
81. Srinivasan S, Chen L, Todd J, Divers J, Gidding S,

- Chernausek S, et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes*. 2021 Apr 1;70(4):996–1005.
82. Chen J, Sun M, Adeyemo A, Pirie F, Carstensen T, Pomilla C, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in Africa. *Diabetologia*. 2019 Jul 1;62(7):1204–11.
83. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Zulet MA, Santos JL, Martinez JA, et al. Associations between olfactory pathway gene methylation marks, obesity features and dietary intakes. *Genes Nutr*. 2019 Apr 25;14(1).
84. Thaker V. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017;28(2):379–405.
85. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016 Jun 1;9(3):158–73.
86. Koochakpour G, Esfandiar Z, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Sedaghati-Khayat B, et al. Evaluating the interaction of common FTO genetic variants, added sugar, and trans-fatty acid intakes in altering obesity phenotypes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 May 1;29(5):474–80.
87. Czajkowski P, Adamska-Patruno E, Bauer W, Fiedorczuk J, Krasowska U, Moroz M, et al. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake. *Nutrients*. 2020 Nov 1;12(11):1–25.
88. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003;33 Suppl(3S):245–54.
89. Sherwood WB, Bion V, Lockett GA, Ziyab AH, Soto-

- Ramírez N, Mukherjee N, et al. Duration of breastfeeding is associated with leptin (LEP) DNA methylation profiles and BMI in 10-year-old children. *Clin Epigenetics*. 2019 Aug 29;11(1).
90. Zhang Q, Ramlee MK, Brunmeir R, Villanueva CJ, Halperin D, Xu F. Dynamic and distinct histone modifications modulate the expression of key adipogenesis regulatory genes. *Cell Cycle*. 2012 Dec 1;11(23):4310–22.
 91. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet*. 2012 Apr;13(4):271–82.
 92. Blom DJ, Marais AD, Moodley R, van der Merwe N, van Tonder A, Raal FJ. RNA-based therapy in the management of lipid disorders: a review. *Lipids Health Dis*. 2022 Dec 23;21(1):41.
 93. Rosen ED, Kaestner KH, Natarajan R, Patti ME, Sallari R, Sander M, et al. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes*. 2018 Oct 1;67(10):1923–31.
 94. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016 Jan 1;140:151–84.
 95. Fernández LP, Deleyto-Seldas N, Colmenarejo G, Sanz A, Wagner S, Plata-Gómez AB, et al. Folliculin-interacting protein FNIP2 impacts on overweight and obesity through a polymorphism in a conserved 3' untranslated region. *Genome Biol*. 2022 Dec 1;23(1).
 96. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(Suppl 1):S17.
 97. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms

- and perspectives. *Metabolism*. 2019 Mar 1;92:121–35.
98. Cuevas-Sierra A, Romo-Hualde A, Aranaz P, Goni L, Cuervo M, Martínez JA, et al. Diet- and sex-related changes of gut microbiota composition and functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *Eur J Nutr*. 2021 Feb 16;
 99. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2013 Oct;1(2):152–62.
 100. Grossman S, Porth M C. *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States - Sheila Grossman*. Ninth.
 101. Pastrana Delgado J, García de Casasola Sánchez G. *Fisiopatología y patología general básicas para ciencias de la salud*. 2013.
 102. Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *Journal of the cardiometabolic syndrome*. 2006;1(3):107–96.
 103. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):45–63.
 104. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 1;12(5).
 105. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Oct 1;19(10):654–72.
 106. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*.

- 2022 Jan 1;23(2).
107. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 3(SUPPL. 3):14–23.
 108. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes.* 1999 Jun;48(6):1270–4.
 109. Hu FB, Stampfer MJ. Insulin resistance and hypertension: the chicken-egg question revisited. *Circulation.* 2005 Sep 20;112(12):1678–80.
 110. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of Insulin Resistance, Plasma Glucose Level, and Serum Insulin Level With Hypertension in a Population With Different Stages of Impaired Glucose Metabolism. *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 9;9(7).
 111. Bautista FP, Jasul G, Dampil OA. Insulin Resistance and β -Cell Function of Lean versus Overweight or Obese Filipino Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2019 Nov 1;34(2):164–70.
 112. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1).
 113. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr 1;27(2):179–93.
 114. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity.* 2022 Aug 27;30(8):1549–63.
 115. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown

- FM, Bruemmer D, et al. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S97–110.
116. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
 117. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pikilidou MI, Stafilas PC, Kanaki A, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley’s indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2007 219. 2007 Apr 19;21(9):709–16.
 118. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Dec 1;6(4):299–304.
 119. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul 1;95(7):3347–51.
 120. Wang X, Liu J, Cheng Z, Zhong Y, Chen X, Song W. Triglyceride glucose-body mass index and the risk of diabetes: a general population-based cohort study. *Lipids Heal Dis* 2021 201. 2021 Sep 6;20(1):1–10.
 121. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. *J Hypertens*. 2016 Jul;34(7):1257–65.

122. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):560–3.
123. Kaparos G, Rizos D, Augoulea A, Kazani MV, Alexandrou A, Armeni E, et al. The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women. *Hear Lung Circ.* 2017;27(6):716–24.
124. Lambrinouadaki I, Kazani MV, Armeni E, Georgiopoulos G, Tampakis K, Rizos D, et al. The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women. *Heart Lung Circ.* 2018 Jun;27(6):716–24.
125. Yu X, Wang L, Zhang W, Ming J, Jia A, Xu S, et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *J Diabetes Investig.* 2019 Jul 12;10(4):1050–8.
126. Ferreira JRS, Zandonade E, de Paula Alves Bezerra OM, Salaroli LB. Cutoff point of TyG index for metabolic syndrome in Brazilian farmers. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 24;65(6):704–12.
127. Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Int J Stroke.* 2017 Feb 22;12(2):187–91.
128. Jin JL, Cao YX, Wu LG, You XD, Guo YL, Wu NQ, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Thorac Dis.* 2018;10(11):6137–46.
129. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S.

- Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan;36(1):14–20.
130. Segula D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. *Malawi Med J.* 2014;26(1):20.
 131. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis.* 2015 Sep 29;14(1).
 132. Hernández-Reyes A, Vidal Á, Moreno-Ortega A, Cámara-Martos F, Moreno-Rojas R. Waist Circumference as a Preventive Tool of Atherogenic Dyslipidemia and Obesity-Associated Cardiovascular Risk in Young Adults Males: A Cross-Sectional Pilot Study. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2020 Dec 1;10(12).
 133. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity* (Silver Spring). 2015 Mar 1;23(3):512–8.
 134. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research.* 2021 Jan 1;70(1):29–49.
 135. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019 Mar 1;92:121–35.
 136. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017 Feb 8;542(7640):177–85.
 137. Lake JE, Stanley TL, Apovian CM, Bhasin S, Brown TT, Capeau J, et al. Practical Review of Recognition and Management of Obesity and Lipohypertrophy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2017 May 15;64(10):1422–9.
 138. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ,

- Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459–72.
139. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 Apr 22;592(7855):524–33.
140. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Dec 1;5(1).
141. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):535–46.
142. Metrics Evaluation Institute for Health (IHME). Global Burden of Disease Compare | IHME Viz Hub [Internet]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
143. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007 Oct;116(13):1488–96.
144. Heymsfield SB, Hu HH, Shen W, Carmichael O. Emerging Technologies and their Applications in Lipid Compartment Measurement. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Dec 1;26(12):688–98.
145. De A, Duseja A. Natural History of Simple Steatosis or Nonalcoholic Fatty Liver. *J Clin Exp Hepatol*. 2020 May 1;10(3):255–62.
146. Alshamsan B, Suleman K, Agha N, Abdelgawad MI, Alzahrani MJ, Elhassan T, et al. Association Between Obesity and Clinicopathological Profile of Patients with

- Newly Diagnosed Non-Metastatic Breast Cancer in Saudi Arabia. *Int J Womens Health*. 2022 Mar;14:373–84.
147. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1831(10):1533–41.
 148. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4270–6.
 149. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4277–83.
 150. Samman E, Mkuu R, Zhang X, Scummings S, Burdine J. Body Mass Index and Breast and Cervical Cancer Screening. *Women's Heal reports (New Rochelle, NY)*. 2022 May 1;3(1):508–14.
 151. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1063–72.
 152. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;2006(4).
 153. Škurla M, Rybář R. Obesity and reduced fertility of men. *Ces Gynkol*. 2018;83(3):212–7.
 154. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020 May 1;35.
 155. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 1;502:214–21.

156. Mintziori G, Nigdelis MP, Mathew H, Mousiolis A, Goulis DG, Mantzoros CS. The effect of excess body fat on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020 Jun 1;107.
157. Shipman AR, Millington GWM. Obesity and the skin. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):743–50.
158. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Nov 1;81(5):1037–57.
159. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, et al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Aug 1;19(8):1857–65.
160. Chaves Filho AJM, Lima CNC, Vasconcelos SMM, de Lucena DF, Maes M, Macedo D. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt C):234–49.
161. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017 Jan;11(1):1–10.
162. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
163. Schulz MC, Sargis RM. Inappropriately sweet: Environmental endocrine-disrupting chemicals and the diabetes pandemic. *Adv Pharmacol*. 2021 Jan 1;92:419–56.
164. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: Molecular aspects and role of chemicals. *Environ Health Prev Med*. 2013 May;18(3):185–97.
165. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab*

Clin North Am. 2021 Sep 1;50(3):337–55.

166. Mattei J, Malik V, Wedick NM, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, et al. Reducing the global burden of type 2 diabetes by improving the quality of staple foods: The Global Nutrition and Epidemiologic Transition Initiative. *Global Health*. 2015 Jun 4;11(1).
167. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1047–53.
168. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790–7.
169. Yu H jie, Ho M, Liu X, Yang J, Chau PH, Fong DYT. Association of weight status and the risks of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Obes*. 2022;
170. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertensionThe Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
171. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CEP, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep*. 2016 Jul 1;18(7).
172. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002

Sep 9;162(16):1867–72.

173. von Jeinsen B, Vasani RS, McManus DD, Mitchell GF, Cheng S, Xanthakis V. Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular remodeling: Findings from the community-based Framingham Heart Study. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12).
174. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the “normal” weight range. *JAMA*. 1995 Feb 8;273(6):461–5.
175. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Smith GD, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med*. 2012 May;9(5).
176. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2028–37.
177. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar 1;46(3).
178. DeVallance E, Fournier SB, Donley DA, Bonner DE, Lee K, Frisbee JC, et al. Is obesity predictive of cardiovascular dysfunction independent of cardiovascular risk factors? *Int J Obes (Lond)*. 2015 Feb 11;39(2):244–53.
179. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul 1;73(1):202–9.

180. Kabarra K, Golabi P, Younossi ZM. Nonalcoholic steatohepatitis: global impact and clinical consequences. *Endocr Connect*. 2021 Oct 1;10(10):R240.
181. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):73–84.
182. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May 1;61(5):1547–54.
183. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 151. 2017 Sep 20;15(1):11–20.
184. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022 Mar 30;31(1):17–27.
185. Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017 Jan 19;16(1).
186. Amzolini AM, Forțofoiu MC, Abu-Alhija AB, Vladu IM, Clenciu D, Mitrea A, et al. Triglyceride and glucose index: a useful tool for non-alcoholic liver disease assessed by liver biopsy in patients with metabolic syndrome? *Rom J Morphol Embryol*. 2021 Apr 1;62(2):475–80.
187. Lin IT, Lee MY, Wang CW, Wu DW, Chen SC. Gender Differences in the Relationships among Metabolic Syndrome and Various Obesity-Related Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Taiwanese Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb

- 1;18(3):1–13.
188. da Silva RG, de Miranda MLQ, de Araújo Caldeira Brant PE, Schulz PO, de Fátima Araujo Nascimento M, Schmillevitch J, et al. Acoustic radiation force impulse elastography and liver fibrosis risk scores in severe obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 24;65(6):730–8.
 189. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018 Feb 1;68(2):305–15.
 190. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct;120(16):1640–5.
 191. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metab - Clin Exp.* 2021 Jun 1;119.
 192. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683–9.
 193. Álvarez-Arraño V, Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Oct 1;13(10).
 194. Kinlen D, Cody D, O’Shea D. Complications of obesity.

- QJM An Int J Med. 2018 Jul 1;111(7):437–43.
195. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 3;144(1):21–8.
 196. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep 1;83(3):709–17.
 197. Himbert C, Delphan M, Scherer D, Bowers LW, Hursting S, Ulrich CM. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link-a systematic review. *Cancer Prev Res*. 2017 Sep 1;10(9):494–506.
 198. Gluba-Brzózka A, Rysz J, Ławiński J, Franczyk B. Renal Cell Cancer and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 1;23(6).
 199. O’Sullivan J, Lysaght J, Donohoe CL, Reynolds J V. Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov 1;15(11):699–714.
 200. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):36.
 201. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9612):569–78.
 202. Jochem C, Wallmann-Sperlich B, Leitzmann MF. The Influence of Sedentary Behavior on Cancer Risk: Epidemiologic Evidence and Potential Molecular Mechanisms. *Curr Nutr Rep*. 2019 Sep 15;8(3):167–74.
 203. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical

- activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021 Mar 1;15(3):790–800.
204. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev*. 2011;12(5).
 205. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*. 2015 Dec 25;25(7):1239–50.
 206. Drummen M, Tischmann L, Gatta-Cherifi B, Adam T, Westerterp-Plantenga M. Dietary protein and energy balance in relation to obesity and co-morbidities. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 Aug 6;9(AUG):443.
 207. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity’s impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840–7.
 208. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 7;18(18):9434.
 209. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):471–8.
 210. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr 3;39(4):1039–47.
 211. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011 Nov 8;31(11):1403–8.
 212. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 2;143(3):199–

- 211.
213. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021 Mar 1;106(3):306–19.
214. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Tan W, editor. *PLoS One*. 2020 Dec 15;15(12):e0243600.
215. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012 Jun;42(6):563–70.
216. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557–67.
217. Al Kibria GM. Prevalence and factors affecting underweight, overweight and obesity using Asian and World Health Organization cutoffs among adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016. *Obes Res Clin Pract*. 2019 Mar 1;13(2):129–36.
218. World Obesity Federation Global Obesity Observatory [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://data.worldobesity.org/>
219. World Health Organization. Who European Regional Obesity Report 2022. 2022.
220. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*. 2017 Dec 16;390(10113):2627.

221. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012 Apr;13(4):388–92.
222. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).
223. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
224. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Ruiz-álvarez M, Bermejo López LM, Aparicio A, et al. [Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study]. *Nutr Hosp.* 2021 Sep 1;38(5):943–53.
225. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev.* 2013 Jan 1;93(1):359–404.
226. Obesidad: prevención y manejo de la epidemia mundial. Informe de una consulta de la OMS - PubMed.
227. Kroes M, Osei-Assibey G, Baker-Searle R, Huang J. Impact of weight change on quality of life in adults with overweight/obesity in the United States: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2016 Mar 3;32(3):485–508.
228. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016 Jun 1;22(7):s176–85.
229. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet (London, England).* 2011;378(9793):815–25.

230. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Apr 1;18(4):291–304.
231. Livingston EH. Reimagining Obesity in 2018: A JAMA Theme Issue on Obesity. *JAMA*. 2018 Jan 16;319(3):238–40.
232. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. Geneva; 2013.
233. Van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2019 Dec 1;101.
234. Huttunen-Lenz M, Hansen S, Christensen P, Larsen TM, Sandø-Pedersen F, Drummen M, et al. PREVIEW study—Influence of a behavior modification intervention (PREMIT) in over 2300 people with pre-diabetes: Intention, self-efficacy and outcome expectancies during the early phase of a lifestyle intervention. *Psychol Res Behav Manag*. 2018;11:383–94.
235. Verduci E, Banderali G, Di Profio E, Vizzuso S, Zuccotti G, Radaelli G. Effect of individual- versus collective-based nutritional-lifestyle intervention on the atherogenic index of plasma in children with obesity: a randomized trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2021 Dec 1;18(1).
236. Martinez JA, Navas-Carretero S, Saris WHM, Astrup A. Personalized weight loss strategies - The role of macronutrient distribution. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(12):749–60.
237. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-

- obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Mar 1;21(3):201–23.
238. Morales-Falo EM, Sánchez-Moreno C, Esteban A, Alburquerque JJ, Garaulet M. Quality of the diet “before and during” a weight loss treatment based on Mediterranean Diet; behavioural therapy and nutritional education. *Nutr Hosp.* 2013;28(4):980–7.
 239. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med.* 2018 Dec 1;12(6):658–66.
 240. Nguyen B, Clements J. Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017 Sep 3;12(5):303–13.
 241. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1).
 242. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2392–404.
 243. Lal A, Mantilla-Herrera AM, Veerman L, Backholer K, Sacks G, Moodie M, et al. Correction: Modelled health benefits of a sugar-sweetened beverage tax across different socioeconomic groups in Australia: A cost-effectiveness and equity analysis. *PLoS Med.* 2020 Jul 1;17(7).
 244. Das SK, Saltzman E, Gilhooly CH, Delany JP, Golden JK, Pittas AG, et al. Low or moderate dietary energy restriction for long-term weight loss: What works best. *Obesity.* 2009 Nov;17(11):2019–24.
 245. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a lifestyle intervention

- program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care*. 2019 May 1;42(5):777–88.
246. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology*. 2017 May 1;152(7):1718-1727.e3.
 247. Müller MJ, Enderle J, Bomya-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. *Curr Obes Rep*. 2016 Dec 1;5(4):413–23.
 248. Marques-Lopes I, Russolillo G, Lopes-Rosado E, Bressan J. Dietas adelgazantes. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25(SUPPL. 1):163–73.
 249. Parretti HM, Jebb SA, Johns DJ, Lewis AL, Christian-Brown AM, Aveyard P. Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016 Mar 1;17(3):225–34.
 250. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun 1;16(6):305–20.
 251. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Science and Politics of Nutrition: Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018;361.
 252. Chamorro R, Kannenberg S, Wilms B, Kleinerüschkamp C, Meyhöfer S, Park SQ, et al. Meal Timing and Macronutrient Composition Modulate Human Metabolism and Reward-Related Drive to Eat. *Nutrients*. 2022 Feb 1;14(3).
 253. Westerterp-Plantenga MS, Rolland V, Wilson SAJ, Westerterp KR. Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat

- diets measured in a respiration chamber. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(6):495–502.
254. Moon J, Koh G. Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein Diet-Induced Weight Loss. *J Obes Metab Syndr.* 2020 Sep 30;29(3):166–73.
255. Pesta DH, Samuel VT. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr Metab (Lond).* 2014;11(1).
256. Daley DK, Myrie SB. Extra-skeletal effects of dietary calcium: Impact on the cardiovascular system, obesity, and cancer. *Adv Food Nutr Res.* 2021 Jan 1;96:1–25.
257. Piuri G, Zocchi M, Porta M Della, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, et al. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021 Feb 1;13(2):1–17.
258. Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia.* 2020 Nov 1;63(11):2253–9.
259. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal Timing, Aging, and Metabolic Health. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 2;20(8).
260. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol.* 2017 Jun 19;27(12):1768-1775.e3.
261. Flanagan A, Bechtold DA, Pot GK, Johnston JD. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *J Neurochem.* 2021 Apr 1;157(1):53–72.
262. Katsi V, Papakonstantinou IP, Soulaïdopoulos S, Katsiki N, Tsioufis K. Chrononutrition in Cardiometabolic Health. *J*

Clin Med. 2022 Jan 7;11(2).

263. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity* (Silver Spring). 2018 Feb 1;26(2):254.
264. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Jul;12(4):215–7.
265. Wingood M, Bonnell L, LaCroix AZ, Rosenberg D, Walker R, Bellettiere J, et al. Community-Dwelling Older Adults and Physical Activity Recommendations: Patterns of Aerobic, Strengthening, and Balance Activities. *J Aging Phys Act*. 2021 Aug 1;30(4):653–65.
266. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, et al. Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: Assessment of Causal Relations. *Nutrients*. 2019 Jun 25;11(6):1436.
267. Bray GA. Medical treatment of obesity: The past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug;28(4):665–84.
268. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pasquali R, Pagotto U. The unrelenting fall of the pharmacological treatment of obesity. *Endocrine*. 2013 Dec 16;44(3):598–609.
269. Hainer V. Overview of new antiobesity drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Oct 6;15(14):1975–8.
270. Solas M, Milagro FI, Martínez-Urbistondo D, Ramirez MJ, Martínez JA. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. *Trends Pharmacol Sci*. 2016 Jul;37(7):575–93.

271. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. *Eur J Intern Med.* 2015 Mar;26(2):89–94.
272. Telles S, Gangadhar BN, Chandwani KD. Lifestyle Modification in the Prevention and Management of Obesity. *J Obes.* 2016;2016.
273. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, Astrup A, Apovian CM, Hill JO, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Feb 1;27(2):205–16.
274. Gomez G, Stanford FC. US health policy and prescription drug coverage of FDA-approved medications for the treatment of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2018 Mar 1;42(3):495–500.
275. Rebello CJ, Greenway FL. Obesity medications in development. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020 Jan 2;29(1):63–71.
276. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr 1;46.
277. Perez-Montes de Oca A, Pellitero S, Puig-Domingo M. Obesity and GLP-1. *Minerva Endocrinol.* 2021;46(2):168–76.
278. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):819–37.
279. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev.* 2019 Jun 1;20(6):805–15.
280. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW,

- Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul 1;7(7):515–27.
281. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022 Jan 1;70(1):5–13.
 282. Petersen M, Taylor MA, Saris WHM, Verdich C, Toubro S, MacDonald I, et al. Randomized, multi-center trial of two hypo-energetic diets in obese subjects: high- versus low-fat content. *Int J Obes (Lond).* 2006 Mar;30(3):552–60.
 283. Newsome PN, Sejling A-S, Sanyal AJ. Semaglutide or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. Reply. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):e6.
 284. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205–16.
 285. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):503–15.
 286. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–14.
 287. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and

- Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug 1;14(8):491–502.
288. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jun;64(6):636–43.
289. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110(9):1696–703.
290. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food*. 2018 May 1;21(5):454–61.
291. Ratna Sudha M, Ahire JJ, Jayanthi N, Tripathi A, Nanal S. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: a 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019;10(8):855–66.
292. Ipar N, Aydogdu SD, Yildirim GK, Inal M, Gies I, Vandenas Y, et al. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes*. 2015;6(6):775–81.
293. Bianchetti G, Abeltino A, Serantoni C, Ardito F, Malta D, De Spirito M, et al. Personalized Self-Monitoring of Energy Balance through Integration in a Web-Application of Dietary, Anthropometric, and Physical Activity Data. *J Pers Med*. 2022 Apr 2;12(4):568.

294. Shieh C, Knisely MR, Clark D, Carpenter JS. Self-weighing in weight management interventions: A systematic review of literature. *Obes Res Clin Pract*. 2016 Sep 1;10(5):493–519.
295. Dounavi K, Tsoumani O. Mobile Health Applications in Weight Management: A Systematic Literature Review. *Am J Prev Med*. 2019 Jun 1;56(6):894–903.
296. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet (London, England)*. 2016 May 7;387(10031):1947–56.
297. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1157–70.
298. Tate DF. A series of studies examining Internet treatment of obesity to inform Internet interventions for substance use and misuse. *Subst Use Misuse*. 2011 Jan;46(1):57–65.
299. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Northfield Il)*. 2019 May 1;19(3):205.
300. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 1;76:9.23.1-9.23.17.
301. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Jan 1;11(1):238–47.
302. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul 1;98(1):16–24.
303. Osto M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz

- TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav.* 2013 Jul 2;119:92–6.
304. Al-Rubaye H, McGlone ER, Farzaneh B, Mustafa L, Johnson M, Kayal A, et al. Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laparosc Endosc Robot Surg.* 2019 Sep 1;2(3):53–8.
305. Kops NL, Vivan MA, Fülber ER, Fleuri M, Fagundes J, Friedman R. Preoperative Binge Eating and Weight Loss After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2021 Mar 1;31(3):1239–48.
306. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA.* 1992 Nov 4;268(17):2420–5.
307. Goetz LH, Schork NJ. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. *Fertil Steril.* 2018 Jun 1;109(6):952.
308. Tada H, Fujino N, Nomura A, Nakanishi C, Hayashi K, Takamura M, et al. Personalized medicine for cardiovascular diseases. *J Hum Genet.* 2021 Jan 1;66(1):67–74.
309. Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg Top life Sci.* 2020 Sep 1;4(2):175–7.
310. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity.* 2021 Apr 1;29(4):662–71.
311. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss.

- Epigenetics. 2019 May 4;14(5):421–44.
312. Hurtado A MD, Acosta A. Precision Medicine and Obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021 Mar 1;50(1):127.
 313. MacLean PS, Rothman AJ, Nicastrro HL, Czajkowski SM, Agurs-Collins T, Rice EL, et al. The Accumulating Data to Optimally Predict Obesity Treatment (ADOPT) Core Measures Project: Rationale and Approach. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Apr 1;26 Suppl 2(Suppl 2):S6–15.
 314. de Toro-Martín J, Arsenault B, Després J-P, Vohl M-C. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2017 Aug 22;9(8):913.
 315. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Future Perspectives of Personalized Weight Loss Interventions Based on Nutrigenetic, Epigenetic, and Metagenomic Data. *J Nutr.* 2015 Apr 1;146(4):905S-912S.
 316. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017 Aug 1;10(1–2):43–62.
 317. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: Clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1).
 318. Chao A, Quigley K, Wadden T. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1).
 319. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Cuervo M, Goni L, Martinez JA. Models Integrating Genetic and Lifestyle Interactions on Two Adiposity Phenotypes for Personalized Prescription of Energy-Restricted Diets With Different

- Macronutrient Distribution. *Front Genet.* 2019 Jul 30;10:686.
320. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. BEST (Biomarkers , EndpointS , and other Tools) Resource. Food and Drug Administration (US); 2016.
 321. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* 2018 Feb 1;243(3):213.
 322. Nambi V. Biomarkers in cardiovascular disease. Elsevier Health Sciences; 2019.
 323. Martínez Urbistondo D, Martínez JA. Utilidad del cuestionario «Edmonton Obesity Staging System» para el desarrollo de la nutrición médica de precisión. *Rev Clínica Española.* 2017 Mar;217(2):97–8.
 324. Konieczna J, Abete I, Galmés AM, Babio N, Colom A, Zulet MA, et al. Body adiposity indicators and cardiometabolic risk: Cross-sectional analysis in participants from the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr.* 2019 Aug;38(4):1883–91.
 325. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what’s in a name? *Am J Clin Nutr.* 2019 Jun 26;
 326. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):85–100.
 327. Sascău R, Clement A, Radu R, Prisacariu C, Stătescu C. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants as Silent Promoters of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Other Metabolic Disorders: A Review. *Nutrients.* 2021 Jun 1;13(6).
 328. Shapiro MD, Bhatt DL. “Cholesterol-Years” for ASCVD

- Risk Prediction and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 29;76(13):1517–20.
329. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Allen NB, et al. Association between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure during Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*. 2021 Dec 1;6(12):1406–13.
 330. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 29;76(13):1507–16.
 331. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Saldívar-Rodríguez D, Guzmán-López A, Mancillas-Adame L, González-Nava V, et al. Early triglyceride and glucose index as a risk marker for gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Oct 1;151(1):117–23.
 332. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Saldívar-Rodríguez D, Guzmán-López A, Castillo-Castro C, Mancillas-Adame L, et al. Diagnostic accuracy of the triglyceride-glucose index for gestational diabetes screening: a practical approach. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(12):1112–5.
 333. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Alfredo Martínez J. TyG index change is more determinant for forecasting type 2 diabetes onset than weight gain. *Med (United States)*. 2016;95(19).
 334. Raimi TH, Dele-Ojo BF, Dada SA, Fadare JO, Ajayi DD, Ajayi EA, et al. Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021 Mar 1;19(2):76–82.
 335. Park B, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese

- adults: a 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort. *Transl Res.* 2021 Feb 1;228:42–51.
336. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Mar 1;16(1).
337. Moon S, Park JS, Ahn Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):427–33.
338. Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Sep;93(3).
339. De Cuevillas B, Alvarez-Alvarez I, Riezu-Boj JI, Navas-Carretero S, Martinez JA. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
340. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med.* 2020 Dec 1;18(1).
341. Da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Weber B, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Jul 11;18(1).
342. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A,

- Solis RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 10;2020:1–7.
343. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, La Russa R, Santurro A, Scopetti M, et al. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017 Apr 16;18(3):194–203.
344. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation*. 2016 Jan 12;133(2):187–225.
345. Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, Clark J, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov 1;4(11):913–21.
346. Larsen TM, Dalskov S-M, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, et al. Diets with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss Maintenance. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2102–13.
347. Miketinas DC, Bray GA, Beyl RA, Ryan DH, Sacks FM, Champagne CM. Fiber Intake Predicts Weight Loss and Dietary Adherence in Adults Consuming Calorie-Restricted Diets: The POUNDS Lost (Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies) Study. *J Nutr*. 2019 Oct 1;149(10):1742–8.
348. Lombardo M, Bellia C, Moletto C, Aulisa G, Padua E, Della-Morte D, et al. Effects of Quality and Quantity of Protein Intake for Type 2 Diabetes Mellitus Prevention and Metabolic Control. *Current Nutrition Reports*. 2020 Dec 1;9(4):329–37.

349. Cobiac L, Vos T, Veerman L. Cost-effectiveness of Weight Watchers and the Lighten Up to a Healthy Lifestyle program. *Aust N Z J Public Health*. 2010 Jun;34(3):240–7.
350. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Aug;35(8):1071–8.
351. Norrbäck M, Tynelius P, Ahlström G, Rasmussen F. The association of mobility disability and obesity with risk of unemployment in two cohorts from Sweden. *BMC Public Health*. 2019 Mar 28;19(1).

COLECCIÓN: **DISCURSOS ACADÉMICOS**

Coordinación: **Dominga Trujillo Jacinto del Castillo**

1. *La Academia de Ciencias e Ingenierías de Lanzarote en el contexto histórico del movimiento académico.* (Académico de Número). **Francisco González de Posada**. 20 de mayo de 2003. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
2. *D. Blas Cabrera Topham y sus hijos.* (Académico de Número). **José E. Cabrera Ramírez**. 21 de mayo de 2003. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
3. *Buscando la materia oscura del Universo en forma de partículas elementales débiles.* (Académico de Honor). **Blas Cabrera Navarro**. 7 de julio de 2003. Amigos de la Cultura Científica.
4. *El sistema de posicionamiento global (GPS): en torno a la Navegación.* (Académico de Número). **Abelardo Bethencourt Fernández**. 16 de julio de 2003. Amigos de la Cultura Científica.
5. *Cálculos y conceptos en la historia del hormigón armado.* (Académico de Honor). **José Calavera Ruiz**. 18 de julio de 2003. INTEMAC.
6. *Un modelo para la delimitación teórica, estructuración histórica y organización docente de las disciplinas científicas: el caso de la matemática.* (Académico de Número). **Francisco A. González Redondo**. 23 de julio de 2003. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
7. *Sistemas de información centrados en red.* (Académico de Número). **Silvano Corujo Rodríguez**. 24 de julio de 2003. Ayuntamiento de San Bartolomé.
8. *El exilio de Blas Cabrera.* (Académica de Número). **Dominga Trujillo Jacinto del Castillo**. 18 de noviembre de 2003. Departamento de Física Fundamental y Experimental, Electrónica y Sistemas. Universidad de La Laguna.
9. *Tres productos históricos en la economía de Lanzarote: la orchilla, la barrilla y la cochinilla.* (Académico Correspondiente). **Agustín Pallarés Padilla**. 20 de mayo de 2004. Amigos de la Cultura Científica.
10. *En torno a la nutrición: gordos y flacos en la pintura.* (Académico de Honor). **Amador Schüller Pérez**. 5 de julio de 2004. Real Academia Nacional de Medicina.
11. *La etnografía de Lanzarote: "El Museo Tanit".* (Académico Correspondiente). **José Ferrer Perdomo**. 15 de julio de 2004. Museo Etnográfico Tanit.
12. *Mis pequeños dinosaurios. (Memorias de un joven naturalista).* (Académico Correspondiente). **Rafael Arozarena Doblado**. 17 diciembre 2004. Amigos de la Cultura Científica.
13. *Laudatio de D. Ramón Pérez Hernández y otros documentos relativos al Dr. José Molina Orosa.* (Académico de Honor a título póstumo). 7 de marzo de 2005. Amigos de la Cultura Científica.
14. *Blas Cabrera y Albert Einstein.* (Acto de Nombramiento como Académico de Honor a título

- póstumo del Excmo. Sr. D. **Blas Cabrera Felipe**). **Francisco González de Posada**. 20 de mayo de 2005. Amigos de la Cultura Científica.
15. *La flora vascular de la isla de Lanzarote. Algunos problemas por resolver*. (Académico Correspondiente). **Jorge Alfredo Reyes Betancort**. 5 de julio de 2005. Jardín de Aclimatación de La Orotava.
 16. *El ecosistema agrario lanzaroteño*. (Académico Correspondiente). **Carlos Lahora Arán**. 7 de julio de 2005. Dirección Insular del Gobierno en Lanzarote.
 17. *Lanzarote: características geoestratégicas*. (Académico Correspondiente). **Juan Antonio Carrasco Juan**. 11 de julio de 2005. Amigos de la Cultura Científica.
 18. *En torno a lo fundamental: Naturaleza, Dios, Hombre*. (Académico Correspondiente). **Javier Cabrera Pinto**. 22 de marzo de 2006. Amigos de la Cultura Científica.
 19. *Materiales, colores y elementos arquitectónicos de la obra de César Manrique*. (Acto de Nombramiento como Académico de Honor a título póstumo de **César Manrique**). **José Manuel Pérez Luzardo**. 24 de abril de 2006. Amigos de la Cultura Científica.
 20. *La Medición del Tiempo y los Relojes de Sol*. (Académico Correspondiente). **Juan Vicente Pérez Ortiz**. 7 de julio de 2006. Caja de Ahorros del Mediterráneo.
 21. *Las estructuras de hormigón. Debilidades y fortalezas*. (Académico Correspondiente). **Enrique González Valle**. 13 de julio de 2006. INTEMAC.
 22. *Nuevas aportaciones al conocimiento de la erupción de Timanfaya (Lanzarote)*. (Académico de Número). **Agustín Pallarés Padilla**. 27 de junio de 2007. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
 23. *El agua potable en Lanzarote*. (Académico Correspondiente). **Manuel Díaz Rijo**. 20 de julio de 2007. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
 24. *Anestesiología: Una especialidad desconocida*. (Académico Correspondiente). **Carlos García Zerpa**. 14 de diciembre de 2007. Hospital General de Lanzarote.
 25. *Semblanza de Juan Oliveros. Carpintero – imaginero*. (Académico de Número). **José Ferrer Perdomo**. 8 de julio de 2008. Museo Etnográfico Tanit.
 26. *Estado actual de la Astronomía: Reflexiones de un aficionado*. (Académico Correspondiente). **César Piret Ceballos**. 11 de julio de 2008. Iltre. Ayuntamiento de Tías.
 27. *Entre aulagas, matos y tabaibas*. (Académico de Número). **Jorge Alfredo Reyes Betancort**. 15 de julio de 2008. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
 28. *Lanzarote y el vino*. (Académico de Número). **Manuel Díaz Rijo**. 24 de julio de 2008. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
 29. *Cronobiografía del Dr. D. José Molina Orosa y cronología de acontecimientos conmemorativos*. (Académico de Número). **Javier Cabrera Pinto**. 15 de diciembre de 2008. Gerencia de Servicios Sanitarios. Área de Salud de Lanzarote.
 30. *Territorio Lanzarote 1402. Majos, sucesores y antecesores*. (Académico Correspondiente).

- Luis Díaz Feria**. 28 de abril de 2009. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
31. *Presente y futuro de la reutilización de aguas en Canarias*. (Académico Correspondiente). **Sebastián Delgado Díaz**. 6 de julio de 2009. Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información.
 32. *El análisis del tráfico telefónico: una herramienta estratégica de la empresa*. (Académico Correspondiente). **Enrique de Ferra Fantín**. 9 de julio de 2009. Excmo. Cabildo de Fuerteventura.
 33. *La investigación sobre el fondo cósmico de microondas en el Instituto de Astrofísica de Canarias*. (Académico Correspondiente). **Rafael Rebolo López**. 11 de julio de 2009. Instituto de Astrofísica de Canarias.
 34. *Centro de Proceso de Datos, el Cerebro de Nuestra Sociedad*. (Académico Correspondiente). **José Damián Ferrer Quintana**. 21 de septiembre de 2009. Museo Etnográfico Tanit.
 35. Solemne Sesión Académica Necrológica de Homenaje al Excmo. Sr. D. Rafael Arozarena Doblado, Académico Correspondiente en Tenerife. *Laudatio Académica* por **Francisco González de Posada** y otras *Loas*. 24 de noviembre de 2009. Ilte. Ayuntamiento de Yaiza.
 36. *La Cesárea. Una perspectiva bioética*. (Académico Correspondiente). **Fernando Conde Fernández**. 14 de diciembre de 2009. Gerencia de Servicios Sanitarios. Área de Salud de Lanzarote.
 37. *La “Escuela Luján Pérez”: Integración del pasado en la modernidad cultural de Canarias*. (Académico Correspondiente). **Cristóbal García del Rosario**. 21 de enero de 2010. Fundación Canaria “Luján Pérez”.
 38. *Luz en la Arquitectura de César Manrique*. (Académico Correspondiente). **José Manuel Pérez Luzardo**. 22 de abril de 2010. Excmo. Ayuntamiento de Arrecife.
 39. *César Manrique y Alemania*. (Académico Correspondiente). **Bettina Bork**. 23 de abril de 2010. Ilte. Ayuntamiento de Haría.
 40. *La Química Orgánica en Canarias: la herencia del profesor D. Antonio González*. (Académico Correspondiente). **Ángel Gutiérrez Ravelo**. 21 de mayo de 2010. Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”.
 41. *Visión en torno al lenguaje popular canario*. (Académico Correspondiente). **Gregorio Barreto Viñoly**. 17 de junio de 2010. Ilte. Ayuntamiento de Haría.
 42. *La otra Arquitectura barroca: las perspectivas falsas*. (Académico Correspondiente). **Fernando Vidal-Ostos**. 15 de julio de 2010. Amigos de Écija.
 43. *Prado Rey, empresa emblemática. Memoria vitivinícola de un empresario ingeniero agrónomo*. (Académico Correspondiente). **Javier Cremades de Adaro**. 16 de julio de 2010. Real Sitio de Ventosilla, S. A.
 44. *El empleo del Análisis Dimensional en el proyecto de sistemas pasivos de acondicionamiento térmico*. (Académico Correspondiente). **Miguel Ángel Gálvez**

- Huerta**. 26 de julio de 2010. Fundación General de la Universidad Politécnica de Madrid.
45. *El anciano y sus necesidades sociales*. (Académico Correspondiente). **Aristides Hernández Morán**. 17 de diciembre de 2010. Excmo. Cabildo de Fuerteventura.
 46. *La sociedad como factor impulsor de los trasplantes de órganos abdominales*. (Académico de Honor). **Enrique Moreno González**. 12 de julio de 2011. Amigos de la Cultura Científica.
 47. *El Tabaco: de producto deseado a producto maldito*. (Académico Correspondiente). **José Ramón Calvo Fernández**. 27 de julio de 2011. Dpto. Didácticas Espaciales. ULPGC.
 48. *La influencia de la ciencia en el pensamiento político y social*. (Académico Correspondiente). **Manuel Medina Ortega**. 28 de julio de 2011. Grupo Municipal PSOE. Ayuntamiento de Arrecife.
 49. *Parteras, comadres, matronas. Evolución de la profesión desde el saber popular al conocimiento científico*. (Académico Numerario). **Fernando Conde Fernández**. 13 de diciembre de 2011. Italfármaco y Pfizer.
 50. *En torno al problema del movimiento perpetuo. Una visión histórica*. (Académico Correspondiente). **Domingo Díaz Tejera**. 31 de enero de 2012. Ayuntamiento de San Bartolomé
 51. *Don José Ramírez Cerdá, político ejemplar: sanidad, educación, arquitectura, desarrollo sostenible, ingeniería de obras públicas viarias y de captación y distribución de agua*. (Académico Correspondiente). **Álvaro García González**. 23 de abril de 2012. Excmo. Cabildo de Fuerteventura.
 52. *Perfil biográfico de César Manrique Cabrera, con especial referencia al Municipio de Haría*. (Académico Numerario). **Gregorio Barreto Viñoly**. 25 de abril de 2013. Ilte. Ayuntamiento de Haría.
 53. *Tecnología e impacto social. Una mirada desde el pasado hacia el futuro*. (Académico Correspondiente). **Roque Calero Pérez**. 26 de abril de 2013. Mancomunidad del Sureste de Gran Canaria.
 54. *Historia del Rotary Club Internacional: Implantación y desarrollo en Canarias*. (Académico Correspondiente). **Pedro Gopar González**. 19 de julio de 2013. Construcciones Lava Volcánica, S.L.
 55. *Ensayos en vuelo: Fundamento de la historia, desarrollo, investigación, certificación y calificación aeronáuticas*. (Académico Correspondiente). **Antonio Javier Mesa Fortún**. 31 de enero de 2014. Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial.
 56. *El cielo nocturno de Fuerteventura: Recurso para la Ciencia y oportunidad para el Turismo*. (Académico Numerario). **Enrique de Ferra Fantín**. 20 de mayo de 2015.
 57. *La Unión Europea ante las crisis internacionales*. (Académico Numerario). **Manuel Medina Ortega**. 24 de julio de 2015.
 58. *Seguridad alimentaria y disruptores endocrinos hoy*. (Académico Correspondiente). **Antonio**

- Burgos Ojeda.** 14 de diciembre de 2015.
59. *El Dr. Tomás Mena y Mesa: Médico filántropo majorero.* (Académico Numerario). **Aristides Hernández Morán.** 15 de diciembre de 2015.
60. *Callejero histórico de Puerto de Cabras - Puerto del Rosario.* (Académico Numerario). **Álvaro García González.** 20 de abril de 2016.
61. *El moderno concepto de Probabilidad y su aplicación al caso de los Seguros/Il moderno concetto di Probabilità e il suo rapporto con l'Assicurazione.* (Académico Correspondiente en Italia). **Claudio de Ferra.** 25 de julio de 2016.
62. *Comentarios históricos sobre la obra de Boccaccio. “De Canaria y de las otras islas nuevamente halladas en el océano allende España”.* (Académico Numerario). **Cristóbal García del Rosario.** 25 de julio de 2016.
63. «“Literatura Viva”, Una iniciativa en Lanzarote para fomentar la práctica de la *Lectura en VozAlta*». (Académico Correspondiente). **Manuel Martín-Arroyo Flores.** 26 de julio de 2016.
64. *La herencia centenaria de un soñador. Huella y legado de Manuel Velázquez Cabrera (1863-1916).* (Académico Correspondiente). **Felipe Bermúdez Suárez.** 17 de octubre de 2016.
65. *Propuesta para la provincialización de las islas menores del archipiélago canario.* (Académico Correspondiente). **Fernando Rodríguez López-Lannes.** 18 de octubre de 2016.
66. *Cambio Climático y Tabaco: El negocio está en la duda.* (Académico Numerario). **José Ramón Calvo Fernández.** 12 de diciembre de 2016.
67. *Los RPAS, un eslabón más en la evolución tecnológica.* (Académico Numerario). **Juan Antonio Carrasco Juan.** 30 de enero de 2017.
68. *La Seguridad de los Medicamentos.* (Académico Numerario). **José Nicolás Boada Juárez.** 31 de enero de 2017.
69. *Teoría de Arrecife.* (Académico Numerario). **Luis Díaz Fera.** 26 de abril de 2017.
70. *Sistemas críticos en aeronaves no tripuladas: Un ejemplo de optimización y trabajo en equipo.* (Académico Numerario). **Antonio Javier Mesa Fortún.** 28 de abril de 2017.
71. *1878 – 1945: La Arquitectura en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria en tiempos de Blas Cabrera Felipe.* (Académico Numerario). **José Manuel Pérez Luzardo.** 17 de mayo de 2017.
72. *Energía osmótica: una renovable prometedora en desarrollo.* (Académico Numerario). **Sebastián N. Delgado Díaz.** 20 de julio de 2017.
73. *El descubrimiento de Lanzarote y de Canarias por parte del navegante italiano Lanzarotto Malocello.* (Académico Correspondiente). **Alfonso Licata.** 21 de julio de 2017.
74. *La Palma Canaria: Una cultura agrícola-artesanal.* (Académico Correspondiente). **Gerardo Mesa Noda.** 25 de septiembre de 2017.

75. *El Reloj de Sol del Castillo de San Gabriel en Arrecife: Su carácter primicial y la difusión del modelo.* (Académico Numerario). **Juan Vicente Pérez Ortiz**. 22 de diciembre de 2017.
76. *Mis recuerdos de César Manrique.* (Académico Numerario). **José Dámaso Trujillo -"Pepe Dámaso"**-. 23 de abril de 2018.
77. *Un nuevo modelo de desarrollo sostenible: necesidad y características.* (Académico Numerario). **Roque Calero Pérez**. 24 de abril de 2018.
78. *Reserva de la Biosfera de Fuerteventura en la red mundial de Reservas de la Biosfera. Logros y retos de futuro.* (Académico Correspondiente). **Antonio Gallardo Campos**. 25 de abril de 2018.
79. *La Extraposofía o la Arquitectura del Universo.* (Académico Correspondiente). **Antonio Padrón Barrera**. 25 de abril de 2018.
80. *La huella del Vaticano II en Fuerteventura.* (Académico Numerario). **Felipe Bermúdez Suárez**. 16 de julio de 2018.
81. *La construcción de la nueva comisaría de Arrecife.* (Académico Numerario). **Fernando Rodríguez López-Lannes**. 19 de julio de 2018.
82. *Acupuntura médica occidental / Western medical acupuncture.* (Académico Correspondiente en el Reino Unido). **Bill Ferguson**. 12 de diciembre de 2018.
83. *Leonardo da Vinci. Quinto centenario de su fallecimiento.* (Académico Numerario). **Alfonso Licata**. 22 de mayo de 2019.
84. *De Lanzarote a la Luna y a Marte: Claves geológicas y astrobiológicas.* (Académico Correspondiente). **Jesús Martínez Frías**. 30 de enero de 2020.
85. *Remembranza de un académico poeta, Rafael Arozarena.* (Académico Numerario). **Manuel Martín-Arroyo Flores**. 10 de diciembre de 2020.
86. *La conservación del patrimonio paleontológico de Lanzarote.* (Académica Correspondiente). **Esther Martín González**. 18 de mayo de 2021.
87. *El Geoparque Mundial de la UNESCO Lanzarote y Archipiélago Chinijo.* (Académica Correspondiente). **María Elena Mateo Mederos**. 19 de mayo de 2021.
88. *Los ángeles en la obra fresquista de Francisco de Goya.* (Académica Correspondiente). **María Teresa Fernández Talaya**. 8 de septiembre de 2021.
89. *Integración en edificios de viviendas de la tecnología de enfriamiento pasivo (o de bajo gasto energético) por re-irradiación de onda larga.* (Académico Numerario). **Miguel Ángel Gálvez Huerta**. 9 de septiembre de 2021.
90. *Medio ambiente y salud, reflexiones post pandémicas.* (Académico Numerario). **Antonio Gallardo Campos**. 13 de diciembre de 2021.
91. *Control sanitario del tráfico marítimo en los puertos canarios occidentales: Epidemias.* (Académico Numerario). **Antonio Burgos Ojeda**. 14 de diciembre de 2021.

92. *Interlingua: La lengua global.* (Académico Numerario). **Domingo Díaz Tejera.** 3 de febrero de 2022.
93. *Los recuerdos de Blas Cabrera en Lanzarote hasta 1978.* (Académico Correspondiente). **Enrique Díaz Herrera.** 26 de mayo de 2022.
94. *Canarias: Cuando el magma alcanza el Cosmos.* (Académico Numerario). **Jesús Martínez Frías.** 27 de mayo de 2022.
95. *Consideraciones en torno al lenguaje. Las variedades atlántica y canaria de la Lengua Española.* (Académica Correspondiente). **María Dolores Fajardo Espino.** 27 de mayo de 2022.
96. *Julio Palacios frente a Einstein y a la Relatividad.* (Académico Correspondiente). **Albino Arenas Gómez.** 17 de mayo de 2023.
97. *El reformismo de Felipe V y la derrota atlántica del comercio con las Indias: Una tarea de José Patiño.* (Académico Correspondiente). **Fernando López Rodríguez.** 17 de mayo de 2023.
98. *La globalización: amenazas y oportunidades.* (Académico Correspondiente). **Alfredo Rocafort Nicolau.** 18 de mayo de 2023.
99. *La trimilenaria Cádiz, madre de la Cirugía moderna y contemporánea española.* (Académico Correspondiente). **José Antonio Salido Valle.** 19 de mayo de 2023.
100. *El registro fósil marino de Macaronesia: interpretando eventos de su historia geológica.* (Académica Numeraria). **María Esther Martín González.** 19 de mayo de 2023.
101. *Antonio de Nebrija. El humanista que amaba las palabras. Quinto centenario de su fallecimiento (1444-1522).* (Académica Correspondiente). **Cecilia Kindelán Amorrích.** 13 de julio de 2023.
102. *La inteligencia artificial y la estupidez natural.* (Académico Correspondiente). **Jordi Martí Pidelaserra.** 14 de julio de 2023.
103. *Liderazgo empresarial en el siglo XXI: creación de valor compartido y nuevos estilos de dirección.* (Académico Correspondiente). **Jaume Llopis Casellas.** 26 de octubre de 2023.
104. *La usura en la España del Siglo XXI.* (Académico Correspondiente). **Xabier Añoveros Trías de Bes.** 26 de octubre de 2023.
105. *Observaciones acerca de la navegación desde nuestros días hasta su origen histórico.* (Académico Correspondiente). **Félix Martín de Loeches Martín.** 27 de octubre de 2023.
106. *El enfoque una sola salud, en la lucha para el control de la resistencia a los antibióticos.* (Académica Correspondiente). **M^a Àngels Calvo Torras.** 11 de diciembre de 2023.
107. *La presencia de la bioética en un grupo sanitario privado español.* (Académica Correspondiente). **María Anunciación Tormo Domínguez.** 12 de diciembre de 2023.
108. *De la polución al cambio climático.* (Académico Correspondiente). **Marcelino Benítez de Soto y Sánchez-Ventura.** 15 de diciembre de 2023.

109. *El Instituto "Blas Cabrera Felipe": Historia de la Enseñanza Secundaria en Lanzarote hasta 1978.* (Académico Numerario). **Enrique Díaz Herrera.** 28 de febrero de 2024.
110. *Comentarios (bastante personales) sobre la obra de: Jorge Luis Borges.* (Académico Numeraria). **María Dolores Fajardo Espino.** 29 de febrero de 2024.
111. *"Identidad personal y Humanidad, una relación que conviene comprender". Una indagación sobre el sentido de la vida humana.* (Académico Correspondiente). **Juan Jesús González Torres.** 1 de marzo de 2024.
112. *"El sabor dulce. Azúcares y edulcorantes".* (Académico Correspondiente). **Rafael Urrialde de Andrés.** 25 de abril de 2024.
113. *"La sanidad que tenemos, necesitamos y queremos".* (Académico Correspondiente). **Antonio Alarcó Hernández.** 25 de abril de 2024.
114. *"La alargada sombra de la serendipia en el origen de la era psicofarmacológica: ¿Mito o realidad?".* (Académico Correspondiente). **Francisco López Muñoz.** 26 de abril de 2024.
115. *"La ética como valor fundamental de las empresas familiares".* (Académico Correspondiente). **Felipe Hernández Perlins.** 26 de abril de 2024.
116. *"La Inteligencia artificial: Oportunidades y Riesgos".* (Académica Correspondiente). **Montserrat Casanovas Ramón.** 27 de abril de 2024.
117. «Concierto discursado. "Las suites para cello, Bach y el Siglo XX". *Obras de Bach, Reger, Casadó y Bloch*». (Académico Correspondiente). **Francisco Javier González Navarro.** 27 de abril de 2024.
118. *"Impacto presente y futuro de la obesidad: Nuevos biomarcadores, el índice TyG".* (Académico Correspondiente). **Fernando Vidal-Ostos de Lara.** 21 de mayo de 2024.

**HOTEL LANCELOT PLAYA
ARRECIFE (LANZAROTE)**
