

La Obesidad y sus Diversas Etiologías

Artículo de Revisión

Diego Melo-Orta¹

¹ Médico residente oftalmología, Servicio de Oftalmología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX Picacho, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Fecha de recepción del manuscrito: 10/Abril/2024

Fecha de aceptación del manuscrito: 09/Mayo/2024

Fecha de publicación: 30/Agosto/2024

DOI: 10.5281/zenodo.14522361

Creative Commons: Esta obra está bajo un a Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Resumen—La obesidad es un problema de salud pública a escala mundial, la Organización Mundial de la Salud define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo que resulta perjudicial para la salud asociado a mayor riesgo de padecer enfermedades metabólicas. Esta enfermedad es consecuencia de una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y psicológicos. Ahora conocemos mucho mejor algunos de los factores genéticos que influyen en la obesidad y también las alteraciones endocrinas y metabólicas que produce, sin embargo, es evidente que la epidemia de obesidad hoy día tiene múltiples etiologías. Los factores ambientales desempeñan un papel fundamental en la obesidad sobre todo la disminución de la actividad física a causa de los avances tecnológicos y la transición hacia dietas ricas en grasas saturadas y azúcares. **Rev Med Clin 2024;8(2):e30082408012**

Palabras clave—Obesidad, Etiología, Medio ambiente

Abstract—Obesity and Its Various Etiologies

Obesity is a public health problem worldwide; the World Health Organization defines obesity as an abnormal or excessive accumulation of fat in adipose tissue that is detrimental to health associated with an increased risk of metabolic diseases. This disease is the consequence of a complex interaction between genetic, environmental and psychological factors. Now we know much better some of the genetic factors that influence obesity and the endocrine and metabolic alterations that it produces, however, it is clear that the obesity epidemic today has multiple etiologies. Environmental factors play a fundamental role in obesity, especially the decrease in physical activity due to technological advances and the transition towards diets rich in saturated fats and sugars. **Rev Med Clin 2024;8(2):e30082408012**

Keywords—Obesity, Etiology, Environment

INTRODUCCIÓN

La obesidad continúa siendo un problema de salud global, la tendencia en la prevalencia durante las últimas dos décadas ha aumentado en todo el mundo, esta enfermedad es mayor entre las mujeres, ciertos grupos raciales y en los niveles más bajos de educación e ingresos. Se estima que entre los adultos de 18 años o más, el 11 % de los hombres y el 15 % de las mujeres eran obesos en el 2014 y más de 42 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso en el 2013.¹ Actualmente en los Estados Unidos, más de un tercio (35.7 %) de los adultos son obesos y los costos médicos anuales estimados de un paciente con obesidad son US\$1,429 más altos que las personas de peso normal.² Si continúan las tendencias actuales se espera que el 57.8 % de la población mundial tendrá sobrepeso u obesidad para el año 2030. Con mayor frecuencia se asocian anormalidades metabólicas y una mayor morbi-mortalidad, cuando hay comorbilidades, la importancia será realizar recomendaciones, derivar a especialistas e individualizar un tratamiento oportuno.³

Para explicar la etiopatogenia de la obesidad se requiere englobar una perspectiva no solo de ingreso alimentario, es necesario considerar una causa genética, de balance energético, funcionamiento del tejido adiposo, las diversas hormonas que participan, así como la regulación de la conducta alimentaria. Al expresar que es una patología de origen metabólico se procura enfatizar que no es habitualmente psicogénica, excepto aquellos pacientes que requieren atención tras numerosas manifestaciones psicológicas y que el tratamiento se apoye de modalidades de tipo psicoterapéutico. En este sentido la teoría de un aumento en la ingesta resulta obsoleta al ser un trastorno muy heterogéneo en su origen.⁴

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura utilizando la base de datos PubMed sobre las etiologías relacionadas con la obesidad. Se realizó una estrategia de búsqueda con los términos "obesity, etiology, environmental". Se obtuvieron en total 46 artículos. La búsqueda se limitó a artículos en inglés, estableciendo un límite temporal entre el 2018 hasta el año 2023. Posterior a la revisión de los resúmenes, se eliminaron artículos repetidos, reportes de caso y cartas al editor. Se finalizó con un total de 41 documentos (Figura 1).

Genética

La obesidad puede explicarse como una enfermedad multideterminada, con una importante y variable base genética en relación al fenotipo estudiado⁴, la evidencia muestra diversos genes involucrados en la regulación del balance alimentario central y periférico, incluyendo variantes en leptina (LEP), proopiomelanocortina (POMC), neuropéptido Y (NPY), receptor de melanocortina (MC4R) y el gen asociado

a la masa grasa (FTO).⁵ El hipotálamo juega un papel fundamental en regular el apetito y la homeostasis energética en respuesta a señales periféricas, hormonas y nutrientes, además algunos de sus genes implicados en la patogenia de la obesidad han sido identificados.⁶ La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que funciona regulando el equilibrio energético, de hambre y metabolismo de lípidos y glucosa, los defectos a lo largo de la vía de la señalización de la leptina pueden originar obesidad, uno de estos genes es el receptor de melanocortina (MC4R), un receptor relacionado a la vía de señal de la leptina. Los niveles bajos de leptina en ayuno, estimula la ingesta de alimentos y reduce la utilización de energía, las mutaciones que implican el gen de la leptina dan como resultado niveles muy bajos de leptina e ingesta excesiva de alimentos. La leptina estimula la producción de proopiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo que es la precursora de la hormona estimulante de melanocitos alfa, beta y gamma (MSH), esta última trabaja para regular el apetito y la energía al unirse al receptor de melanocortina MC3R y MC4R en el núcleo arqueado. Pacientes con mutaciones en POMC previene la formación de MSH alfa aumentando el apetito probablemente debido a la ausencia de señalización de MC4R.⁷ La proteína convertasa PC1/3 codificada por el gen PCSK1 tiene una expresión hipotalámica, especialmente en el núcleo arqueado, donde residen poblaciones neuronales sensibles a la leptina: neuronas que expresan, neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con agutí (AGRP) y proopiomelanocortina (POMC), este última estimulante de melanocitos alfa (MSH) que regula la ingesta de alimentos a través del receptor de melanocortina MC4R. Alfa (MSH) se produce dentro de las neuronas que expresan POMC por un proceso mediado por la proteína convertasa PC1/3, en un modelo experimental con ratones obesos los niveles de esta proteína se detectaron deficientes.⁸

Medio Ambiente

Los orígenes de la obesidad no se pueden explicar exclusivamente por factores genéticos, claramente la obesidad surge de la compleja interacción de los genes de susceptibilidad con múltiples factores ambientales, incluido el estrés, los productos químicos, la actividad física o la dieta.⁹ Muchos factores ambientales están involucrados en la ganancia de peso entre ellos incluyen factores físicos, agentes químicos, biológicos, vivienda urbana, condiciones sociales, transporte y contaminación relacionados a centros de actividad agrícola o industrial. La influencia comienza con la familia y puede extenderse a esferas más grandes incluso la escuela, comunidad o el país.^{10,11} Se ha demostrado que los niños pequeños, en comparación con los adolescentes o adultos, están más influenciados por el ambiente, por su parte los jóvenes con acceso limitado a instalaciones recreativas tienen un 68 % más de posibilidades de ser obesos.^{12,13} Muchos estudiantes experimentan cambios en relación con su dieta arrojando un aumento de peso derivadas de actividades no saludables como el consumo de comida rápida, dulces, carne, bebidas energéticas, refrescos y aumento en la visualización de televisión.¹⁴ EL uso de pantallas (TV, Smartphone, redes sociales, videojuegos) juegan un papel obesogénico al atribuirse a una vida sedentaria, además de estar relacionado con el consumo de comida chatarra propio de este estilo de vida.¹⁵ La

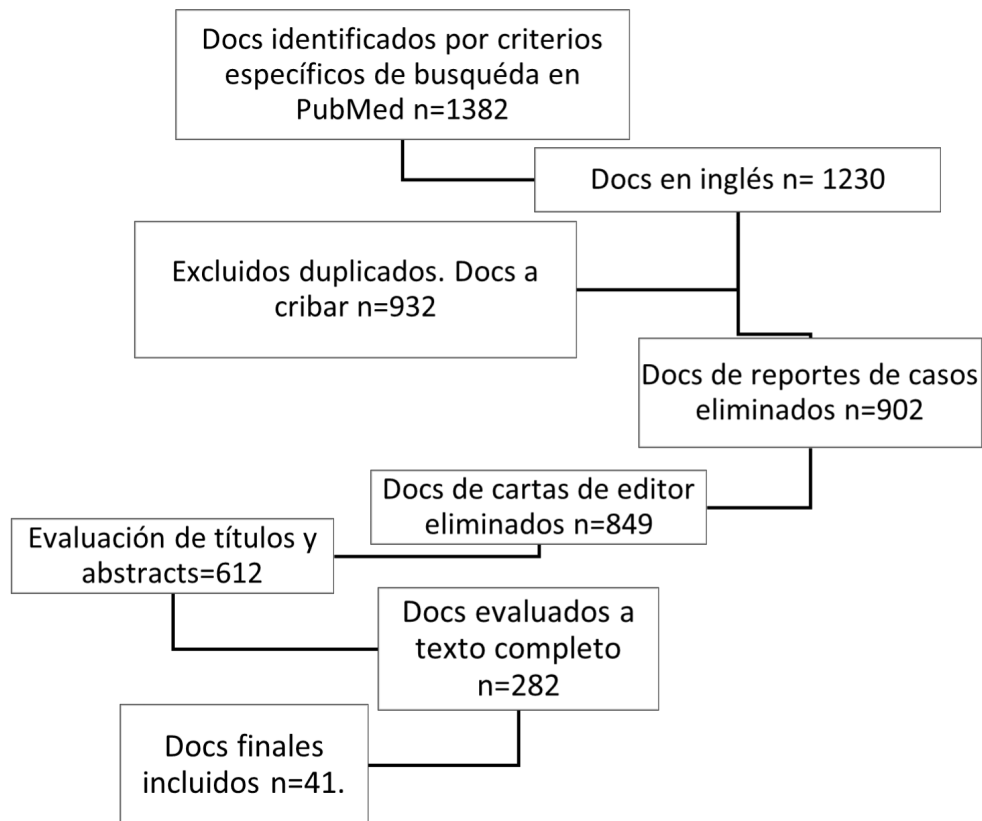


Figura 1: Búsqueda bibliográfica.

ingesta excesiva de alimentos es un contribuyente principal de la obesidad,¹⁶ este problema es aún más complejo cuando tomamos una visión contextual de nuestro mundo con entornos alimentarios llenos de nutrientes pobres y alimentos densos en energía,¹⁷ que no solo impacta en la obesidad, trae consigo múltiples enfermedades metabólicas y eventos cardiovasculares adversos.¹⁸⁻²⁰ La expansión urbana tiene una asociación significativa con la obesidad gracias a factores como una compensación entre el tiempo dedicado a viajar y el tiempo dedicado a comportamientos saludables que incluyen cocinar alimentos integrales o hacer ejercicio.²¹ Conjuntamente se agrega un mayor tiempo de uso del automóvil, la planificación urbana que desalienta la actividad, un aumento en los trabajos sedentarios, un incremento de tecnología que ahorra mano de obra y por último el acceso deficiente a alimentos frescos, saludables y asequibles para mantener un peso saludable.²² Las sustancias químicas introducidas como contaminantes en los alimentos son factores capaces de aumentar el riesgo de obesidad, los tóxicos ampliamente difundidos (principalmente Bisfenol BPA, Ftalatos, pesticidas) actúan sobre la vía de diferenciación que une las células madre estromales multipotentes con el adipocito maduro, modulando los factores epigenéticos e influyendo en una serie de mecanismos que finalmente conducen a modificaciones en hábitos alimentarios y un aumento en la formación de adipocitos y almacenamiento de grasas.²³ Existe evidencia de que el efecto de la producción de emisiones de dióxido de carbono (CO₂) y óxido nitroso (NO₂) derivado de los medios de transporte, producción de cultivos y crianza de ganados empeora en mayores tasas de obesidad.²⁴

La microbiota humana está compuesta de 100 billones de bacterias, en su gran mayoría pertenecientes a tres filos: *Firmicutes*, *Bacteroides* y *Actinobacteria*, de la misma manera contiene arqueas, virus y eucariotas, albergando así cada individuo entre 500 y 1000 diferentes especies de bacterias en su intestino.²⁵ La composición de la microbiota intestinal comienza al nacimiento y sufre una serie de cambios hasta los 3 años aproximadamente, luego permanecerá constante durante la vida, pero factores como la dieta o antibióticos puede cambiarlo.^{26,27} La microbiota se asocia con una disminución de la expresión de ácidos grasos de cadena corta que mantiene la integridad de la barrera epitelial, reduce la translocación bacteriana, la inflamación y aumenta la expresión de hormonas supresoras de hambre. Las cantidades reducidas de estos microorganismos induce la expresión de factor adipocítico, que conduce una inflamación crónica de bajo grado que culmina en obesidad y sus comorbilidades.²⁸ Las principales alteraciones en la microbiota intestinal de los individuos obesos tienen una relación *Firmicutes/Bacteroides* aumentada y una capacidad reducida para degradar carbohidratos a ácidos grasos de cadena corta.²⁹

Tejido Adiposo

Los médicos generalmente consideran al comportamiento alimentario, como el factor más importante en el desarrollo de la obesidad, sin embargo, existen mecanismos claros del papel que juega el tejido adiposo en esta enfermedad.³⁰ En una fase prodrómica se observa un acumulo periférico de adiposidad debido a una ingesta calórica superior al gasto energético, durante una fase intermedia la grasa ectópica

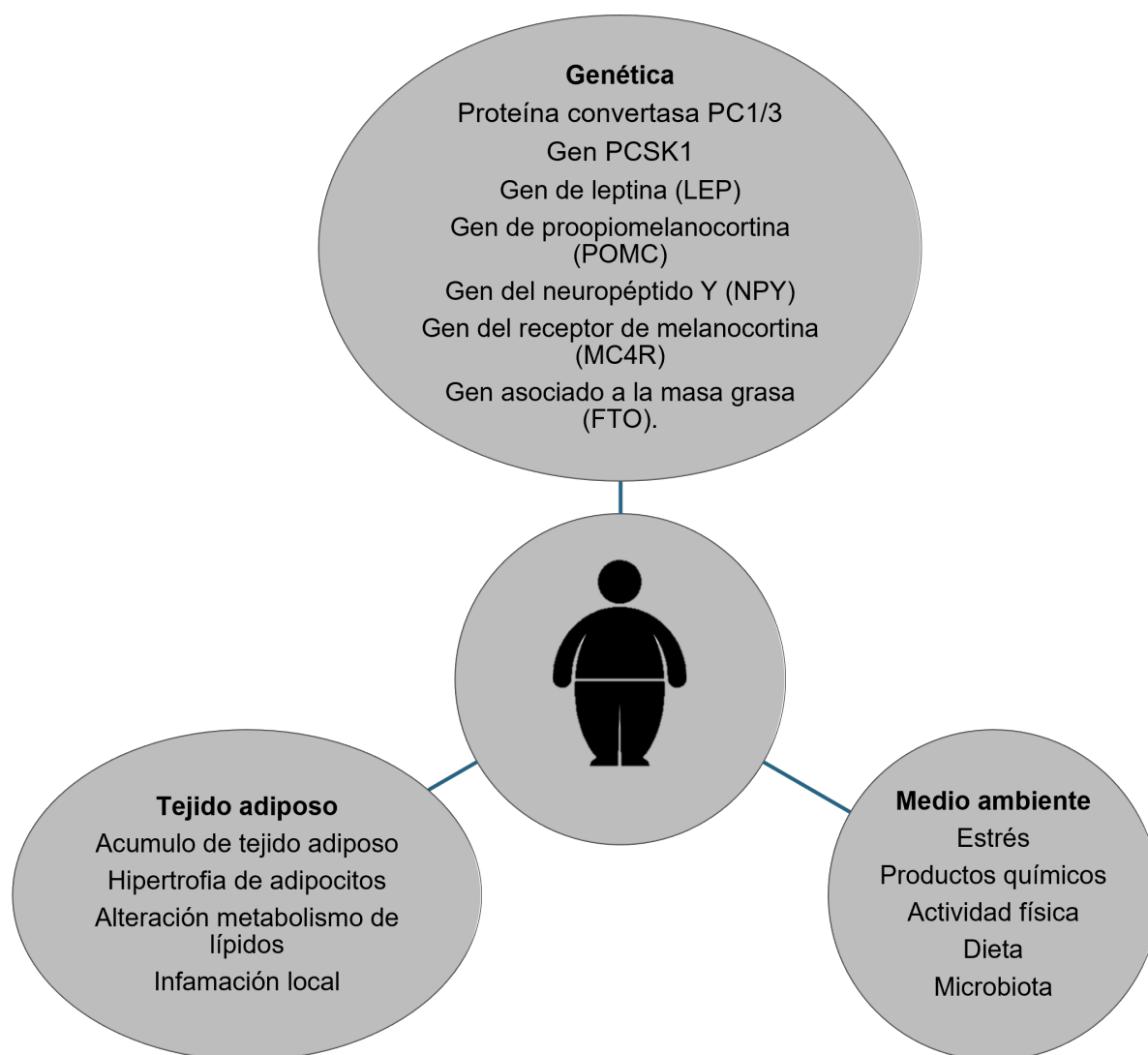


Figura 2: Principales etiologías involucradas en la obesidad.

se acumula en los órganos, este depósito ectópico determina disfunción del tejido adiposo y disfunción de los órganos afectados,² en este sitio ocurre hipertrofia de adipocitos, alteración del metabolismo de los lípidos e inflamación local, recientemente se sugiere que la oxigenación del tejido adiposo puede ser un factor clave aquí.² Existe evidencia de que los adipocitos disfuncionales pueden secretar varias citocinas pro inflamatorias, incluidas IL1, TNF-, así como quimioquinas MCP-1, este último atrae monocitos circulantes al tejido adiposo que se convierten en macrófagos en el tejido adiposo, conduciendo una inflamación sistémica de bajo grado,² del mismo modo estas citocinas pro inflamatorias de forma paracrina pueden activar vías inflamatorias como NF-K que pueden inducir resistencia a la insulina en estas células blanco.² La heterogeneidad y plasticidad del tejido adiposo es sin duda más complejo de lo que se imaginaba.² Finalmente, durante la última fase la acumulación de grasa conduce a diversas comorbilidades y aun mayor riesgo de eventos cardiovasculares.² Las intervenciones para la pérdida de peso disminuyen drásticamente el riesgo de enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2,^{2,2} una pérdida modesta del 5% al 10% puede mejorar significativamente los resultados relacionados con la salud,² la importancia también radica en

un diagnóstico precoz para la prevención y atención oportuna de las comorbilidades más comunes relacionadas a la obesidad.^{2,2}

CONCLUSIONES

La obesidad es un problema de desequilibrio multietiológico (Figura 2), la importancia radica en entender como el comportamiento alimentario no es la causa absoluta de esta patología, los mecanismos genéticos intervienen principalmente a nivel del hipotálamo en el control del apetito, el gasto energético y la adipogénesis. Se han identificado algunos de los genes implicados en la patogenia de la obesidad, como el receptor de leptina (LEP), proopiomelanocortina (POMC), neuropéptido Y (NPY), receptor de melanocortina (MC4R) y el gen asociado a la masa grasa (FTO). La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo encargada de regular el equilibrio energético y los defectos a lo largo de la vida de señalización de esta vía puede originar obesidad, por su parte existe evidencia de que los adipocitos hipertróficos disfuncionales pueden secretar citocinas pro inflamatorias, incluidas IL1, TNF-, así como quimioquinas MCP-1, generando una inflamación sistémica de bajo grado, comorbilidades metabólicas y resistencia a la insulina. Esta enfermedad es

consecuencia de una interacción compleja entre diversos factores ambientales como el acceso deficiente a alimentos saludables para mantener un peso saludable, reducción de la actividad física debido a un acceso limitado a instalaciones recreativas, la expansión urbana, el uso incrementado de pantallas orientado a una vida sedentaria y una microbiota capaz de sufrir modificaciones. Entender su origen permite identificar nuevos horizontes terapéuticos.

AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Oftalmología de Petróleos Mexicanos PEMEX.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido fuentes de financiamiento públicas, comerciales, o de instituciones sin fines de lucro.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara respetar los principios éticos de investigación y estar libre de cualquier conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- [1] Arroyo-Johnson, C., Mincey, K. D. (2016). Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterology Clinics of North America*, 45(4), 571–579. doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012
- [2] Singh, S., Dulai, P. S., Zarrinpar, A., Ramamoorthy, S., Sandborn, W. J. (2017). Obesity in IBD: Epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, 14(2), 110–121. doi.org/10.1038/nrgastro.2016.181
- [3] Chooi, Y. C., Ding, C., Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 92, 6–10. doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005
- [4] González Jiménez, E. (2013). Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 17–24. doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.006
- [5] Chiruzzi, M., Cozzolino, M., Orsini, R. C., Di Maro, M., Di Minno, M. N. D., Colantuoni, A. (2020). Impact of Genetic Variations and Epigenetic Mechanisms on the Risk of Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9035. doi.org/10.3390/ijms21239035
- [6] Chiruzzi, M., Di Maro, M., Cozzolino, M., Colantuoni, A. (2020). Mitochondrial Dynamics and Microglia as New Targets in Metabolism Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3450. doi.org/10.3390/ijms21103450
- [7] Kerns, J., Fisher, M. (2020). Epidemiology, pathophysiology and etiology of obesity in children and adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 50(9), 100869. doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100869
- [8] Ramos-Molina, B., Martin, M. G., Lindberg, I. (2016). PCSK1 Variants and Human Obesity. En *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 140, pp. 47–74). Elsevier. doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.12.001
- [9] Obri, A., Serra, D., Herrero, L., Mera, P. (2020). The role of epigenetics in the development of obesity. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113973. doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113973
- [10] Persky, S., Goldring, M. R., El-Toukhy, S., Ferrer, R. A., Hollister, B. (2019). Parental Defensiveness about Multifactorial Genomic and Environmental Causes of Children's Obesity Risk. *Childhood Obesity*, 15(5), 289–297. doi.org/10.1089/chi.2018.0315
- [11] Newton, S., Braithwaite, D., Akinyemiju, T. F. (2017). Socioeconomic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 12(5), e0177151. doi.org/10.1371/journal.pone.0177151
- [12] Nicolaidis, S. (2019). Environment and obesity. *Metabolism*, 100, 153942. doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.006
- [13] Singhal, A. (2020). Obesity in Toddlers and Young Children: Causes and Consequences. En M. M. Black, A. Singhal, C. H. Hillman (Eds.), *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* (Vol. 95, pp. 1–11). S. Karger AG. doi.org/10.1159/000511510
- [14] Katare, B., Beatty, T. K. M. (2018). Do environmental factors drive obesity? Evidence from international graduate students. *Health Economics*, 27(10), 1567–1593. doi.org/10.1002/hec.3789
- [15] Avery, A., Anderson, C., McCullough, F. (2017). Associations between children's diet quality and watching television during meal or snack consumption: A systematic review. *Maternal Child Nutrition*, 13(4). doi.org/10.1111/mcn.12428
- [16] Archer, E., Lavie, C. J., Hill, J. O. (2018). The Contributions of 'Diet', 'Genes', and Physical Activity to the Etiology of Obesity: Contrary Evidence and Consilience. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 89–102. doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.002
- [17] Albuquerque, D., Nóbrega, C., Manco, L., Padez, C. (2017). The contribution of genetics and environment to obesity. *British Medical Bulletin*, 123(1), 159–173. doi.org/10.1093/bmb/ldx022
- [18] Heianza, Y., Qi, L. (2019). Impact of Genes and Environment on Obesity and Cardiovascular Disease. *Endocrinology*, 160(1), 81–100. doi.org/10.1210/en.2018-00591
- [19] Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. En A. B. Engin, A. Engin (Eds.), *Obesity and Lipotoxicity* (Vol. 960, pp. 1–17). Springer International Publishing. doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1
- [20] Ling, C., Rönn, T. (2019). Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 29(5), 1028–1044. doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009
- [21] Herle, M., Smith, A. D., Kininmonth, A., Llewellyn, C. (2020). The Role of Eating Behaviours in Genetic Susceptibility to Obesity. *Current Obesity Reports*, 9(4), 512–521. doi.org/10.1007/s13679-020-00402-0
- [22] Parise, I. (2020). The built environment and obesity: You are where you live. *Australian Journal of General Practice*, 49(4), 226–230. doi.org/10.31128/AJGP-10-19-5102
- [23] Di Ciaula, A., Portincasa, P. (2019). Diet and Contaminants: Driving the Rise to Obesity Epidemics? *Current Medicinal Chemistry*, 26(19), 3471–3482. doi.org/10.2174/0929867324666170518095736

- [24] Squalli, J. (2017). The environmental impact of obesity: Longitudinal evidence from the United States. *Public Health*, 149, 89–98. doi.org/10.1016/j.puhe.2017.04.016
- [25] Gérard, P. (2017). Gut Microbiome and Obesity. How to Prove Causality? *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement_5), S354–S356. doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-117AW
- [26] Endalifer, M. L., Diress, G. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *Journal of Obesity*, 2020, 1–8. doi.org/10.1155/2020/6134362
- [27] Scudiero, O., Pero, R., Ranieri, A., Terracciano, D., Fimiani, F., Cesaro, A., Gentile, L., Leggiero, E., Laneri, S., Moscarella, E., Mazzaccara, C., Frisso, G., D'Alicandro, G., Limongelli, G., Pastore, L., Calabrò, P., Lombardo, B. (2020). Childhood obesity: An overview of laboratory medicine, exercise and microbiome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(9), 1385–1406. doi.org/10.1515/cclm-2019-0789
- [28] Amabebe, E., Robert, F. O., Agbalalah, T., Orubu, E. S. F. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*, 123(10), 1127–1137. doi.org/10.1017/S0007114520000380
- [29] Santos-Marcos, J. A., Perez-Jimenez, F., Camargo, A. (2019). The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 70, 1–27. doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017
- [30] Noriea, A. H., Patel, F. N., Werner, D. A., Peek, M. E. (2018). A Narrative Review of Physician Perspectives Regarding the Social and Environmental Determinants of Obesity. *Current Diabetes Reports*, 18(5), 24. doi.org/10.1007/s11892-018-0990-8
- [31] De Lorenzo, A., Romano, L., Di Renzo, L., Di Lorenzo, N., Cennamo, G., Gualtieri, P. (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*, 71, 110615. doi.org/10.1016/j.nut.2019.110615
- [32] Goossens, G. H. (2017). The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts*, 10(3), 207–215. doi.org/10.1159/000471488
- [33] Tsatsoulis, A., Paschou, S. A. (2020). Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current Obesity Reports*, 9(2), 109–120. doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0
- [34] Berthoud, H.-R., Klein, S. (2017). Advances in Obesity: Causes, Consequences, and Therapy. *Gastroenterology*, 152(7), 1635–1637. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.045
- [35] Vishvanath, L., Gupta, R. K. (2019). Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4022–4031. doi.org/10.1172/JCI129191
- [36] Antonopoulos, A. S., Tousoulis, D. (2017). The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research*, 113(9), 1074–1086. doi.org/10.1093/cvr/cvx106
- [37] Franks, P. W., Atabaki-Pasdar, N. (2017). Causal inference in obesity research. *Journal of Internal Medicine*, 281(3), 222–232. doi.org/10.1111/joim.12577
- [38] Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R., Heymsfield, S. B. (2018). Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011
- [39] Fruh, S. M. (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29(S1), S3–S14. doi.org/10.1002/2327-6924.12510
- [40] De Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P., Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease? *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 169. doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y
- [41] Meldrum, D. R., Morris, M. A., Gambone, J. C. (2017). Obesity pandemic: Causes, consequences, and solutions—but do we have the will? *Fertility and Sterility*, 107(4), 833–839. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.104