

EDITORIAL

<http://dx.doi.org/10.5232/ricyde2015.042ed>

OBESIDAD Un problema no tan simple. [Obesity - Not such an easy problem].

Luis M. López Mojares
Universidad Europea de Madrid
Método THINKING®

Introducción

Siguiendo a los clásicos, el obeso es el nutrido en exceso. En definitiva, lo más característico del obeso es el exceso de grasa corporal, superior al 33 % en el caso de las mujeres y del 25 % en el de los varones. De tal manera que el diagnóstico más preciso se obtiene de las medidas directas de masa grasa que nos ofrece la densitometría (Direk 2013) u otras técnicas de imagen como la resonancia magnética.

Sin embargo, la sencillez y difusión de la ecuación del estadístico del siglo XIX, Lambert Quetelet, han hecho que en la actualidad, la inmensa mayoría de las instituciones públicas y privadas, encabezadas por la Organización Mundial de la Salud, admitan como referencia (OMS 2015) el Índice de Masa Corporal (IMC).

No obstante, las controversias se han ido acumulando durante los últimos años. En primer lugar, existen diversas peculiaridades raciales que limitan la precisión. Por otro lado, la definición de obesidad como enfermedad, y sus consecuencias en la política sanitaria, han hecho a los estudiosos del tema buscar una redefinición más precisa para permitir aplicar las medidas terapéuticas eficazmente. Así, un notable grupo de investigadores, liderados por la *American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)* y el *American College of Endocrinologists (ACE)*, propusieron el pasado año 2014, en su 23^{er} congreso anual, un documento de trabajo para modificar el criterio actual de definición de obesidad, sobre el que se está trabajando en la actualidad.

La propuesta de reforma consiste en considerar sobrepeso únicamente a las personas con IMC de entre 25 y 29,9 kg/m², que carezcan de complicaciones relacionadas con la obesidad (síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, hígado graso no alcohólico, ovario poliquístico, apnea del sueño, artrosis, reflujo gastroesofágico o discapacidad de movimientos). Se pasaría a considerar obesidad grado cero, a los que tengan un IMC > 30 kg/m², sin las complicaciones citadas, para los que sólo sería recomendable la modificación del estilo de vida. La obesidad grado 1 correspondería a IMC 23 – 25 kg/m² y aumentos de cintura abdominal (según razas), con al menos una complicación relacionada con la obesidad, leve o moderada, que haría recomendable el empleo de programas de modificación de conducta adicionales. La obesidad grado 2 quedaría reservada a pacientes con IMC 23 – 25 kg/m² y aumentos de cintura abdominal (según razas), con al menos una complicación relacionada con la obesidad de carácter grave, que podría hacer necesario añadir, a las recomendaciones citadas, la cirugía bariátrica (Tucker 2014).

Estas reflexiones apuntan a perfilar la figura del obeso metabólicamente sano, que suele considerarse el sujeto con IMC superior a 30 kg/m², con menos de 2 complicaciones como las siguientes: HTA, HbA1c > 6 %, Proteína C Reactiva (PCR) > 3 mg/L, ↓ HDL o ↑ TG (Bell 2014). Se trata de una figura controvertida, sobre la que todavía no parece haber un consenso generalizado que recomiende su tratamiento, y sobre el que algunos especialistas pronostican un incremento del 30 % del riesgo de convertirse en obesos patológicos, con alteraciones cardiovasculares significativas en los 5 a 10 años siguientes (Samocho-Bonet 2014). Parece que, según estos autores, la adiponectina mejoraría la vascularización y favorecería el depósito graso subcutáneo frente al visceral, reduciendo el impacto patológico.

Seguramente, el principal problema de salud que acompaña a la obesidad es, precisamente, el incremento significativo de morbilidad de importantes trastornos crónicos como la diabetes mellitus, cuya prevalencia puede llegar a cuadruplicarse al comparar IMC de 25 frente a los superiores a 35 kg/m². El incremento en la hipertensión, la insuficiencia coronaria, el ictus, o la muerte precoz, resultan elocuentes. Por ejemplo, el aumento del IMC entre 30 y 35 kg/m² podría suponer una reducción en la mediana de supervivencia de entre 2 y 4 años. O bien, de 8 a 10 años con un aumento de entre 40 y 45 kg/m². La mínima mortalidad precoz se detecta en IMC de entre 22,5 y 25 kg/m². Además, un aumento del IMC de 5 unidades podría aumentar la muerte precoz por todas las causas en un 30 %, las debidas a causa cardiovascular un 40 %, o cifras superiores al 100 % cuando la muerte precoz es de origen renal, hepático o diabético (*Prospective Studies Collaboration* 2009).

No obstante, la obesidad abdominal y el aumento de la grasa visceral, es decir la situada mayoritariamente a nivel del mesenterio, se ha relacionado con las principales complicaciones cardiometabólicas como la resistencia a la insulina, dislipemia o hipertensión, que agudizan el riesgo de la aparición de cardiopatías crónicas y diabetes mellitus tipo 2, en particular en los grados moderados de obesidad o sobrepeso. Este asunto tiene tanta trascendencia que hace que un individuo sea considerado como obeso simplemente por tener una cintura superior a 102 cm en varones o superior a 88 cm en mujeres, independientemente del IMC (Pescatello 2014).

Las cifras españolas ofrecidas por el Instituto Nacional de Estadística nos indican que España cuenta con un 37 % de personas con sobrepeso y un 17 % de obesos. Y lo que es más preocupante, que en los últimos 25 años estas cifras se han elevado más de un 7 %. Además, de cada 10 niños y adolescentes de dos a 17 años, dos tienen sobrepeso y uno obesidad (INE 2013). Todos estos argumentos hacen que consideremos a la obesidad como un importantísimo problema de salud que influye negativamente en nuestra calidad de vida.

Además, supone también un costo económico nada desdeñable. Por ejemplo, en un análisis llevado a cabo recientemente sobre los gastos reclamados a las grandes compañías de seguros norteamericanas por adultos que reclamaban compensación económica únicamente por obesidad, se comprobó que el gasto medio generado por cada paciente ascendía a cerca de 2.000 dólares, frente a una media de 300 o 400 dólares para los que sufrían diabetes o hipertensión arterial, respectivamente. Como referencia, los gastos medios reclamados, por ejemplo, por pacientes con multipatología con obesidad y diabetes, u obesidad e hipertensión ascendían a 4.500 y 3.800 dólares, respectivamente (Padula 2013).

Una etiopatogenia compleja

Las bases etiopatogénicas de la obesidad hay que buscarlas de la mano de la fisiopatología evolucionista. Todos los humanos que actualmente poblamos la Tierra pertenecemos a una misma especie, que en sus orígenes sobrevivían en un ambiente hostil, que les obligaba a caminar diariamente unos 20 km, consumiendo unas 3.000 kcal diarias, y en el que en pocas ocasiones estaba asegurado el sustento. Por tanto, sobrevivieron, y por tanto fueron nuestros ancestros solo aquellos dotados con un metabolismo apropiado para aprovechar al máximo los recursos nutricionales y acumularlos eficientemente para jornadas menos afortunadas (Cordain 2005). En estas últimas decenas de miles de años hemos sufrido pocas transformaciones biológicas significativas, y sin embargo hemos sido testigos de unos profundos cambios en nuestro medio ambiente, particularmente en los últimos 100 años, en los cuales se ha reducido la actividad física cotidiana a un 40 % de la de nuestros abuelos, aumentando en la mayor parte de las sociedades desarrolladas la disponibilidad de alimentos con un exceso de ingesta calórica, rica en dulces y pobre en alimentos con fibra como frutas y verduras.

Esta es la razón por la que la obesidad se ha considerado una enfermedad por maladaptación a las sociedades desarrolladas, que no aparece en la vida salvaje, y que sólo se encuentra en animales domésticos o en cautividad.

Naturalmente, la tendencia biológica a recuperar el peso perdido es mucho más potente que la que favorece la pérdida de peso una vez abastecidas las reservas energéticas grasas, lo que hace que fracasen la mayor parte de los programas que pretenden tratar la obesidad, especialmente a largo plazo (MacLean 2011). La obesidad es una enfermedad crónica y como tal ha de ser abordada.

La elevada prevalencia y la importancia del problema han hecho desarrollar numerosas estrategias dedicadas al control del peso corporal. La mayor parte de éstas son eficaces de manera transitoria, a lo largo de períodos de tiempo que oscilan entre los 3 y 6 meses. Sólo 1 de cada 5 personas que pierden peso son capaces de mantener pérdidas superiores al 10 % a lo largo de 12 meses. La recuperación del peso suele aparecer durante el primer año en algo más de la tercera parte de los pacientes tratados, y la mayor parte se recupera en los 3 a 5 años siguientes.

El sobrepeso y la obesidad son fruto de la interacción de genética y factores ambientales, modulados por la regulación homeostática y el comportamiento hedónico. Genética en la que hemos de considerar no solo los aspectos del genoma propiamente dicho, sino también las modificaciones epigenéticas y metagenéticas (microgenoma) que pueden alterar significativamente al resto de elementos.

Como apuntábamos arriba, a lo largo de los últimos años, nuestra sociedad obesogénica de actividad física decreciente e ingesta nutricional en aumento, con dieta rica en alimentos de alta palatabilidad, alta densidad calórica y rica en dulces, ha ido aumentando progresivamente las reservas grasas, y por tanto aumentando el peso. Entre los numerosos genes implicados en el control del peso se encuentran los que actúan sobre receptores adrenérgicos, proteínas desacoplantes, PPAR γ , POMC, MC4R, etcétera.

Aunque en algunas ocasiones la pérdida de peso pudiera mantenerse al modificar la dieta, consumiendo alimentos menos palatables, lo habitual es que resulte necesaria una restricción deliberada en la ingesta calórica. Probablemente, lo más frecuente sea el empleo de una dieta baja en grasas y acompañada de ejercicio físico regular. Mantener el equilibrio de la pérdida de peso requiere añadir un escalón adicional a la restricción calórica y mantener la intervención de manera indefinida. Desafortunadamente, la mayor parte de los pacientes consideran el programa de pérdida de peso como un episodio transitorio en sus vidas, lo que supone una gran dificultad para mantenerlo a largo plazo. Cuando la estrategia restrictiva deja de cumplirse, el peso perdido se recupera.

Solo los individuos con predisposición genética de resistencia a la obesidad consiguen eludir las influencias del ambiente obesogénico mediante los mecanismos homeostáticos de carácter biológico. Cuando se ha ganado peso, los mecanismos biológicos homeostáticos impulsan con especial vigor los elementos que se resisten a mantener la pérdida de peso. Suele haber una mayor inclinación a mantener depósitos grasos que a prescindir de ellos, y esto resulta más evidente entre la población con predisposición genética favorecedora de la obesidad.

El encéfalo, y en particular el hipotálamo, recibe señales del resto del organismo referentes a los depósitos energéticos (información a largo plazo) y de la disponibilidad de nutrientes (información a corto plazo), ajustando el balance energético de acuerdo con la misma.

Cuando de manera deliberada restringimos la ingesta, los mecanismos de regulación favorecen la tendencia a ganar peso, relleno los depósitos e incrementando la disponibilidad de nutrientes. La obesidad, cuando aparece, impone un nuevo reajuste “al alza” en la homeostasis energética. Cuando el depósito de grasa se modifica por el adelgazamiento, las señales generadas por las reservas energéticas no se mantienen proporcionales a la masa grasa perdida. Insulina y leptina disminuyen a medida que perdemos grasa. La menor secreción de leptina se debe a que se reduce la producción procedente del adipocito, y la disminución de la secreción de insulina se comprende por la mejora de la sensibilidad a ésta que ofrece la pérdida de grasa, junto con una menor respuesta en ayunas y postprandial de los péptidos insulíntricos dependientes de la glucosa. Los niveles bajos de leptina e insulina reflejan un estado de depleción de las reservas energéticas dirigido a los receptores encefálicos. Se cree que los niveles de leptina y seguramente también los de insulina reflejan la cantidad y el tamaño del tejido adiposo. Los adipocitos más pequeños secretan proporcionalmente menor cantidad de leptina, por lo que los niveles de ésta son menores para una misma cantidad de masa grasa. De forma paralela, los adipocitos más pequeños, que son más sensibles a la acción de la insulina, requieren menor cantidad de ésta para expresar el mismo control metabólico. La pérdida de peso provocada por la restricción calórica en el obeso reduce el tamaño de los adipocitos, pero no el número de ellos. Mientras que la masa disminuye, la capacidad máxima de almacenar energía se mantiene inalterable. No obstante, diversos ensayos han comprobado que la reducción de leptina e insulina es mayor que lo que cabría esperar según la masa grasa desaparecida, tras la estabilización del peso. Además, la insulina y la leptina reflejan el estado de los depósitos grasos en situación de equilibrio energético. Cuando se produce un desequilibrio, la información que transmiten procede únicamente del estado del tejido adiposo. De tal manera, que cuando se fuerza al alza la ingesta se elevan las cifras de leptina e insulina a medida que se gana peso. Pero, cuando tras ese incremento de la ingesta, se les permite una ingesta “ad libitum” las cifras de leptina e insulina se recuperan mucho más rápidamente que cuando se pierde el exceso de peso. Las cifras de leptina son menores durante la pérdida de peso que cuando el peso se estabiliza, tras adelgazar, a un mismo peso menor.

En el núcleo arqueado del hipotálamo desembocan las señales periféricas de depleción de reservas energéticas: aumento de la expresión de neuropéptido Y (NPY) y péptido Agouti (AgRP), disminuyendo simultáneamente la expresión de proopiomelanocortina (POMC). Estas señales reflejan un estado anabólico que favorece la recuperación del peso. Por tanto, el hipotálamo se caracteriza por desencadenar una respuesta ante el déficit de depósitos de energía.

La pérdida de peso ocasiona una reducción de la sensibilidad a la señales de saciedad en el troncoencéfalo inferior (núcleo solitario y área postrema), que favorece el aumento de las raciones ingeridas y la ingesta global. Estas estructuras reciben señales de la colecistoquinina intestinal y del nervio vago. En los humanos se ha comprobado la alteración de la actividad neuronal del troncoencéfalo, mediante imágenes de

resonancia magnética funcional (fMRI) entre sujetos que habían perdido peso, que no se normalizaban tras la administración de leptina. En definitiva, parece que existe una depresión de la sensibilidad encefálica a las señales procedentes del intestino en los sujetos obesos. El hipotálamo se encuentra, por tanto, en la encrucijada entre las señales homeostáticas que nos informan del estado de los depósitos energéticos y de los nutrientes disponibles, y las procedentes de otros centros neurológicos que responden a señales de carácter cognitivo hedónico, no-homeostático, que pueden influir en la motivación y el deseo de comer. Además, la pérdida de peso se acompaña de una disminución del tono simpático, disminución de los niveles de las hormonas tiroideas y un aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Estos dos últimos efectos son característicos de las primeras fases de descenso de peso y menos marcados que la reducción del tono simpático. Uno de los fenómenos adaptativos de la pérdida de peso es el aumento del apetito, especialmente en los momentos anteriores a la ingesta y después de finalizar la digestión, aunque puede observarse también inmediatamente después de la ingesta.

En los humanos, los condicionantes no-homeostáticos adquieren una relevancia especial, ya que se ven muy influidos por la presión psicosocial. La voluntad consciente, la desinhibición o la mayor o menor tolerancia al apetito afecta decisivamente a la ingesta de alimentos y a la sensación de saciedad. Las personas especialmente motivadas para la pérdida de peso son capaces de mostrar una mayor contingencia en el comportamiento frente a la comida. Por otro lado, se ha comprobado que los que pierden peso muestran un nivel mayor de capacidad de restricción, menor grado de desinhibición y mayor tolerancia al hambre. En algunas ocasiones se describen comportamientos de hiperfagia tras periodos de pérdida de peso.

Tras el adelgazamiento del obeso aparece una notable reducción en el consumo energético a todos los niveles. Las principales causas estriban en el aumento de la eficiencia energética y en la propia pérdida de peso. La pérdida de peso, especialmente cuando no se ha acompañado de ejercicio físico, suele relacionarse con una menor masa muscular, que es el principal factor que condiciona el metabolismo basal (consumo energético en absoluto reposo), y que por tanto tiende a disminuir. Además, la reducción del peso corporal requiere un menor costo energético del movimiento. Por último, la reducción de la masa grasa mejora la eficiencia energética, mediante la reducción de leptina e insulina. Se ha observado que el tratamiento con leptina podría revertir algunos de estos fenómenos en humanos.

Después de la pérdida de peso, el balance energético se ve afectado tanto en lo referente al apetito como en los requerimientos energéticos. Este fenómeno, conocido como *Disbalance Energético Post Pérdida de Peso (DEPPP) (Energy Gap)*, que se ha observado en ratas, y con menos detalle en humanos, ha sido establecido como la diferencia entre las necesidades energéticas previas y posteriores a la pérdida de peso (Hilf 2009). El DEPPP refleja la carga que se resiste a seguir perdiendo peso y que es responsable de los fenómenos de meseta, que requieren un esfuerzo cognitivo adicional para mantener o incrementar el peso

perdido. Estos fenómenos de gran variabilidad, estudiados principalmente sobre modelos animales, a menudo pueden extrapolarse a humanos, corresponden a los obesos con buena o mala respuesta al tratamiento.

Se ha observado que la composición de la dieta, la duración del mantenimiento tras la pérdida de peso y en particular el hábito del ejercicio físico, podrían influir decisivamente en el equilibrio mantenimiento/recuperación de peso. El pico del DEPP es máximo en el punto de máxima reducción del peso. Este fenómeno no parece amainar a medida que pasa el tiempo con el peso bajo mantenido mediante restricción dietética, sino que se reagudiza, según refleja los resultados observados en roedores. De tal modo, que parece que la presión biológica podría fortalecerse a lo largo del tiempo y esto se vería favorecido por la cantidad de peso perdido.

Se han observado también algunas modificaciones de las señales procedentes del intestino, entre los obesos que han perdido peso, que favorecen la sensación de apetito y limitan los mecanismos de saciedad. No obstante, los indicios de estos mecanismos no se conocen con la misma solvencia que los de las señales de las adipocinas y nutrientes circulantes, que pueden modificarse en función de la presencia de un balance energético negativo, cantidad de peso perdida (Essah 2010), cantidad de ejercicio físico (Kelly 2009), hormonas (Beck 2010) o del tipo de nutriente restringido en la dieta (Essah 2010). Incluso, bajo las mismas circunstancias de pérdida de peso y mantenimiento hay una amplia variabilidad individual con respecto a las señales de hambre y saciedad (Beck 2010). Cuando se consigue mantener la pérdida de peso, estas señales pueden potenciar aún más la sensibilidad del encéfalo, haciéndolo más sensible al hambre y menos sensible a la saciedad. Este efecto puede también actuar en tejidos periféricos modificando indirectamente la ingesta, secreción de insulina, vaciado gástrico, utilización de sustratos nutricionales y consumo energético. Existen, además, un numeroso grupo de señales procedentes de nervio vago y de otras citoquinas dirigidas a intervenir en la regulación del apetito y el consumo energético.

Se han descrito también modificaciones importantes en la microbiota intestinal. Por ejemplo, cuando se consigue pérdida de peso mediante restricción dietética aparece un incremento significativo en la proporción de las bacterias Bacteroidetes / Firmicutes aunque no está claro que esa proporcionalidad en las bacterias fecales tengan una función concreta en la obesidad humana.

A modo de conclusión

La idea central que debe guiar cualquier intervención terapéutica es que la obesidad es una enfermedad humana crónica, enraizada en un pasado hostil, en el que nuestros ancestros consiguieron sobrevivir para transmitirnos su legado. Esa información genética, que forma parte de nuestra esencia, entra en contacto diariamente con el medio ambiente, produciendo en algunos casos enfermedades maladaptativas como la

obesidad. Las personas en las que la tendencia a ganar peso es más acentuada, son más proclives a sufrir la enfermedad, y lo que es más importante, las complicaciones propias de la obesidad: diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, entre otras. Esta limita la esperanza de vida útil y la calidad de vida. Por tanto, hasta que no seamos capaces de modificar la herencia genética, si eso alguna vez es posible, deberemos centrar nuestros esfuerzos en protocolos de intervención sobre modificación de conducta, que introduzcan hábitos saludables en la dieta y el ejercicio físico. Necesitamos para lograrlo un trabajo multiprofesional, en el que médicos, psicólogos, profesionales de ejercicio físico, nutricionistas, fisioterapeutas, y muchos más aunemos nuestras cualidades para revertir la gran epidemia del siglo XXI.

Referencias

- Anderson, J.W.; Konz, E.C.; Frederich, R. C.; Wood, C. L. (2010). Long-term weightloss maintenance: a meta-analysis of U.S. studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74, 579–584.
- Beck, E.J., Tapsell, L.C.; Batterham, M.J.; Tosh, S.M.; Huang, X.F. (2010). Oat beta-glucan supplementation does not enhance the effectiveness of an energy-restricted diet in overweight women. *British Journal of Nutrition*, 103, 1212–1222.
- Bell, J.A.; Kivimaki, M.; Hamer, M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. (2014). *Obesity Reviews*, 15, 504–515. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12157>
- Bergman, R.; Stefanovski, D.; Buchanan, T.; Sumner, A.; Reynolds, J.; Sebring, N.; Xiang, A.; Watanabe, R. (2011). A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*, 19,(5) 1083–1089. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.38>
- Boschi, V.; Iorio, D.; Margiotta, N.; D’Orsi, P.; Falconi, C. (2010). The three-factor eating questionnaire in the Brennan IM, Seimon RV, Luscombe-Marsh ND, Otto B, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Effects of acute dietary restriction on gut motor, hormone and energy intake responses to duodenal fat in obese men. *International Journal of Obesity*, 35, 448–456.
- Cordain, L.; Eaton, S.; Sebastian, A.; Mann, N.; Lindeberg, S.; Watkins, B.; O’Keefe, J.; Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *American Journal Clinical Nutrition*, 81, 341–54.
- Direk, K.; Cecelja, M.; Astle, W.; Chowienzyk, P.; Spector, T.; Falchi, M.; Andrew, T. (2013). The relationship between DXA-based and anthropometric measures of visceral fat and morbidity in women. *BMC Cardiovascular Disorders*, 13:25. <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/25>
- Essah, P.A.; Levy, J.R.; Sistrun, S.N.; Kelly, S.M.; Nestler, J.E. (2010). Effect of weight loss by a low-fat diet and a low-carbohydrate diet on peptide YY levels. *International Journal of Obesity*, 34, 1239–1242. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.48>

Hill, J.O.; Peters, J.C.; Wyatt, H.R. (2009). Using the energy gap to address obesity: a commentary. *Journal of the American Diet Association*, 109, 1848–1853. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2009.08.007>

Kelly, K.R.; Brooks, L.M.; Solomon, T.P.; Kashyap, S.R.; O'Leary, V.B.; Kirwan, J.P. (2009). The glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucose-stimulated insulin response to exercise training and diet in obesity. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 296, E1269–E1274. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00112.2009>

López, A.; Cespedes, M.; Vicente, T.; Tomas, M.; Bennasar-Veny, M.; Tauler, P.; Aguilo, A. (2012). Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population: Comparison with the Body Mass Index. *PLoS ONE*, 7, e35281. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035281>

MacLean, P.; Bergouignan, A.; Cornier, M.; Jackman, M. (2011). Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 301, R581–R600. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00755.2010>

OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota de Prensa. Enero 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es>

Padula, W.; Allen, R.; Nair, K. (2013). Determining the cost of obesity and its common comorbidities from a commercial claims database. *Clinical Obesity 2013. International Association for the Study of Obesity. Clinical Obesity*, 4, 53–58. <http://dx.doi.org/10.1111/cob.12041>

Pescatello, L. *ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription*. 9th ed. LWW. 2014.

Prospective Studies Collaboration. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373, 1083–96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)

Samocha-Bonet, D.; Dixit, V.; Kahn, C.; Leibel, R.; Lin, X.; Nieuwdorp, M.; Pietiläinen, K.; Rabasa-Lhoret, R.; Roden, M.; Scherer, P.; Klein, S.; Ravussin, E. (2014). Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock Conference report. *Obesity Reviews*, 15, 697–708. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12199>

Tucker, M.E. (2014). *Obesity Redefined by New AACE 'Advanced Framework'* Medscape 2014. http://www.medscape.com/viewarticle/825322_print