

Alteraciones en el sistema nervioso producido por la Obesidad

Alterations in the nervous system produced by Obesity

Jorge Vásconez-González, M.D.¹, Karen Delgado-Moreira, M.D.¹, Belén López-Molina, M.D.¹, Esteban Gámez-Rivera, M.D.¹
Ana María Díaz, M.D.¹, Ronnal Vargas-Córdova, M.D.², Esteban Ortiz-Prado, M.D., Ph.D.¹

Resumen

Introducción: El sistema nervioso central, así como también el sistema cardiovascular son órganos blancos susceptibles a injurias endógenas y exógenas. En ese sentido, el rol que tiene la obesidad en relación a la afección directa o indirecta hacia el tejido nervioso es poco conocida, sin embargo, existe evidencia que sugiere que la disminución del flujo sanguíneo cerebral, así como también la producción exagerada de citoquinas proinflamatorias podrían estar asociadas a daños del tejido celular incluida la materia gris y la materia blanca. **Objetivos:** El objetivo de nuestro estudio fue el de revisar la literatura científica disponible alrededor de los cambios macro y microestructurales ocasionados por la obesidad en el sistema nervioso. **Metodología:** Se realizaron búsquedas en inglés y español en PubMed, GoogleScholar y Scielo usando los siguientes términos de búsqueda: “OBESITY” OR “OVERWEIGHT” AND “BRAIN STRUCTURE” OR “GRAY MATTER” OR “WHITE MATTER” OR “BRAIN VOLUME”. Se incluyeron artículos desde el 2000 al 2021. **Resultados:** Los resultados demuestran que la obesidad se asocia a una disminución del volumen tisular cerebral posiblemente a expensas de una disminución de la materia blanca y gris que además ocasiona desmielinización y daño axonal difuso en pacientes con índice de masa corporal > 30. **Conclusiones:** Existen diferentes mecanismos que afectan al sistema nervioso produciendo cambios macro y microscópicos en pacientes obesos entre los cuales se encuentran la disminución del flujo sanguíneo, alteración de la barrera hematoencefálica, producción de citoquinas proinflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno entre otras los cuales conducen a apoptosis de células nerviosas, disminución del volumen de la materia blanca volumen de la materia blanca y gris, daño axonal entre otros.

Palabras clave: Obesidad, SNC, materia gris, materia blanca, neuronas.

Abstract

Introduction: The central nervous system as well as the cardiovascular system are target organs, susceptible to endogenous and exogenous injuries. In this sense, the role that obesity has in relation to the direct or indirect affection towards the nervous tissue is little known, however, there is evidence that suggests that the decrease in cerebral blood flow as well as the exaggerated production of pro-inflammatory cytokines could be associated with damage to cellular tissue including gray matter and white matter. **Objective:** The objective of our study was to review the available scientific literature on the macro and microstructural changes caused by obesity in the nervous system. **Methodology:** Searches were made in English and Spanish in PubMed, GoogleScholar and Scielo using the following search terms: “OBESITY” OR “OVERWEIGHT” AND “BRAIN STRUCTURE” OR “GRAY MATTER” OR “WHITE MATTER” OR “BRAIN VOLUME”. We included articles since 2000 to 2021. **Results:** The results show that obesity is associated with a decrease in brain tissue volume, possibly at the expense of a decrease in white and gray matter, which also causes demyelination and diffuse axonal damage in patients with body mass index > 30. **Conclusions:** There are different mechanisms that affect the nervous system, producing macro and microscopic changes in obese patients, among which are decreased blood flow, alteration of the blood-brain barrier, production of proinflammatory cytokines, production of reactive oxygen species, among others, which lead to nerve cell apoptosis, decreased white matter volume white and gray matter volume, axonal damage among others.

Keywords: Obesity, CNS, gray matter, white matter, neurons

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 2, 2022

¹One Health Research Group, Universidad de las Américas, Facultad de Medicina, Quito, Ecuador.

²Hospital General San Francisco IESS. Médico del Servicio de Cirugía Bariátrica – Endócrino Metabólica. Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado, M.D., Ph.D.

One Health Research Group, Universidad de las Américas

Calle de los Colimes y Avenida De los Granados,

Quito 170137, Ecuador.

E-mail: e.ortizprado@gmail.com.

Teléfono: +593995760693

Introducción

La obesidad es una pandemia silenciosa que se caracteriza por ser una enfermedad crónica que causa múltiples patologías crónicas no transmisibles (Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico, etc.) afectando la salud sistémica de cada persona. Por ende, representa un problema importante en la salud pública a nivel mundial! Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 1975 se ha triplicado esta enfermedad. En el año 2016 más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, de estos más de 650 millones presentaban obesidad. Un dato bastante alarmante es que para ese año existían 41 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso u obesidad, mientras que para la población de 5 a 19 años, eran más de 340 millones niños y adolescentes con esta patología² En Colombia en el año 2010 se evidenció que el 51.2% de la población presentó sobrepeso y el 16.5% tenía obesidad; este resultado no presentó diferencias entre ambos sexos.³ Un estudio en Argentina mostró que el 37.1% de la población presentaba sobrepeso y el 20.8% obesidad.⁴ En México la prevalencia de obesidad fue 15.3% en escolares, 14.2% en adolescentes y 33.6% en adultos, la obesidad aumentó 60% en adolescentes y 10% en adultos entre 2012 y 2018.⁵

Su origen no es preciso ya que tiene una amplia etiología multifactorial, en los cuales se destacan los siguientes factores: sociales, económicos, ambientales, psicológicos, nutricionales y genéticos. Cabe recalcar que estos factores pueden ser tanto individuales o depender del entorno de cada individuo.⁶ La situación nutricional de cada persona depende del balance energético entre el consumo nutricional y el gasto energético de estos mismos. Para llegar a la obesidad debe existir exceso de acumulación anormal de grasa en el cuerpo, dependiendo de algunos datos individuales de cada persona como: peso, talla, edad, sexo.^{5,7} Para una estadificación adecuada de cada persona, se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC) que relaciona el peso (Kg)/estatura (m²). Al obtener un resultado entre 25-30 kg/m² se define a una persona con sobrepeso. Mientras que un valor superior a 30 kg/m² indica obesidad.³

Objetivo

Determinar la relación existente entre la obesidad y sus efectos sobre el sistema nervioso. Para explorar más a fondo esta relación, hemos realizado una revisión bibliográfica de la información disponible.

Metodología

Pregunta de investigación

¿La obesidad puede inducir cambios estructurales en el sistema nervioso?

Diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática, que incluyó informes científicos publicados, incluidas investigaciones

originales, resúmenes. Se excluyeron cartas al editor, casos clínicos, artículos publicados antes del año 2000 y artículos de obesidad y alteraciones psiquiátricas o psicológicas. Hemos utilizado las pautas de notificación preferidas para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).

Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de información en inglés y español en la base de datos PubMed, GoogleScholar y Scielo desde el año 2000 al 2021, se usaron las palabras clave: "OBESITY" OR "OVERWEIGHT" AND "BRAIN STRUCTURE" OR "GRAY MATTER" OR "WHITE MATTER" OR "BRAIN VOLUME". Se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar otros relevantes. En la Figura 1 se muestra un diagrama de flujo PRISMA que detalla la selección de estudios.

Población

Adultos de ambos sexos, todas las etnias.

Criterios de inclusión

Esta revisión sistemática de la literatura incluyó todos los artículos científicos escritos en inglés y español que informaron hallazgos sobre el impacto de la obesidad en el sistema nervioso.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Todos los manuscritos que involucran seres humanos.
- Todos los manuscritos que consideraran obesidad o sobrepeso en el título o resumen.
- Todos los estudios publicados entre el 2000 y el 2021.

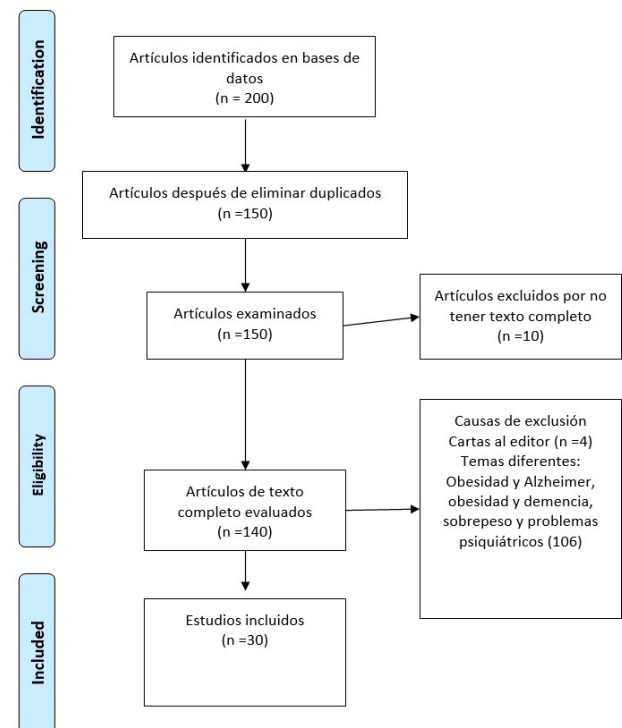


Figura 1. Flujograma PRISMA.

Criterio de exclusión

Los criterios de exclusión incluyeron todos los informes de alteraciones psiquiátricas o psicológicas.

La lista de los principales criterios de exclusión fue:

- Artículos científicos sobre accidentes cerebrovasculares relacionados con el sobrepeso u obesidad.
- Esta revisión de la literatura excluyó todos los estudios en animales.
- Los informes de casos fueron excluidos del estudio.

Resultados

Fisiopatología de la obesidad

La obesidad es una entidad más compleja de lo que se había descrito previamente. El balance energético está ligado al control de ingresos y pérdidas. Bajo este enunciado el ingreso de energía en forma de calorías debería controlarse de la misma forma.⁸ En la actualidad la obesidad se define como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica en la que participan componentes ambientales, sociales, psicológicos y genéticos que contribuyen a su aparición.^{9,10} Misma que puede iniciar desde la infancia añadiendo factores pre y postnatales como peso al nacer, talla, lactancia, exposición a químicos y antibióticos, microbiota y experiencias de la vida.¹¹

Una vez que ocurre una modificación en la cantidad de tejido adiposo existen mecanismos reguladores del gasto y consumo de energía que conducen al cuerpo a la homeostasis.¹² Una falla en la homeostasis energética contribuye a que se genere una alteración en la función del tejido adiposo y su capacidad de almacenar grasa de forma cuantitativa y cualitativa.¹⁰ Esta se distribuye por todo el cuerpo, pero aquel que se concentra en la zona abdominal presenta una actividad aumentada, el desarrollo de enzimas conocidas como adipocinas y funciones hormonales. Existen cerca de 50 adipocinas identificadas que se diferencian entre sí principalmente por su papel frente a la inflamación y su secreción parece estar determinada por el IMC del individuo.¹³ De esta manera, individuos obesos con mayor tejido adiposo secretan en su mayoría adipocinas proinflamatorias, mientras que aquellas personas con peso normal secretan mayormente adipocinas antiinflamatorias.¹³ Las adipocinas identificadas como proinflamatorias son: TNFs, interleucina (IL)- 6, leptina, angiotensina II, visfatina, and resistina; mientras que las antiinflamatorias son: factor de transformación de crecimiento-beta (TGF), IL- 4, IL- 10, IL- 13, IL- 1 receptor de angiotensina (IL- 1Ra), y adiponectina.¹³ Mismas que actúan en el cuerpo contribuyendo al cuadro de inflamación vinculado con la obesidad y el desarrollo de enfermedades.

Los mecanismos mediante los que el estado de inflamación en obesidad causa enfermedad son varios y parecen integrarse entre ellos como: el aumento de secre-

ción de leptina y disminución de adiponectina, menor sensibilidad a la insulina, mala función mitocondrial y mayor estrés del retículo endoplasmático, mecanismos que conducen a apoptosis celular.¹⁴

En el caso de la leptina, hormona elaborada por las células grasas, envía señales principalmente para modificar la actividad de los subconjuntos neuronales en el núcleo arqueado del hipotálamo, como el péptido relacionado con el agutí orexigénico (AgRP/NPY) o las neuronas anorexigénicas de proopiomelanocortina (POMC/CART) para disminuir el apetito y aumentar el gasto de energía.^{15,16} Este mecanismo no se ve afectado en personas obesas por deficiencia de leptina, si no por resistencia a la acción de la misma,¹⁶ igual a lo que sucede con la insulina, ya que la circulación de factores proinflamatorios produce desensibilización y menor cantidad de receptores de insulina dando origen a enfermedades como: dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis que componen el síndrome metabólico; así como disfunción en diferente órganos incluyendo corazón, hígado, pulmones, sistema endócrino y reproductivo al igual que riesgo de varios de tipos de cáncer.¹⁶

Otro es el aumento de especies de oxígeno reactivas (ROS) que causan estrés oxidativo y producen disfunción mitocondrial. Así también el exceso de nutrientes puede producir una sobrecarga en el ciclo de Krebs aumentando la generación de ROS y aumentando el estado inflamatorio.¹⁵ Estos cambios conducen a apoptosis celular que se describen en todo el cuerpo y que ahora estudios han demostrado que causan cambios en la barrera hematoencefálica y estructuras cerebrales como el hipotálamo e hipocampo.¹⁵

En el caso del sistema nervioso existen varias enfermedades en las que se relaciona su origen o desarrollo temprano con la obesidad. Una de las comorbilidades identificadas es la hipertensión intracraneal idiopática cuyo tratamiento está vinculado a la pérdida de peso.¹⁶ Otra es la enfermedad de Alzheimer (EA), donde se identifica que las citocinas inflamatorias como la interleucina (IL)-1, IL-6, y Factor de Necrosis Tumoral-(TNF-) interrumpen la plasticidad sináptica del hipocampo, aumentan la amiloidosis, muerte neuronal, adelgazamiento cortical y reducen el volumen cerebral.¹⁵ Así también se ha identificado desensibilización a la actividad de la insulina, encontrando en cerebros post mortem con (EA) cantidad disminuida de insulina y receptores de insulina.¹⁵ Existen modelos animales y humanos que demuestran que este mecanismo de inflamación podría incluso preceder a la instauración del cuadro de obesidad.¹² Tratándose de una enfermedad tan compleja aún existe mucho por investigar sobre su fisiopatología.

Neuroinflamación

En personas no obesas los macrófagos del tejido adiposo funcionan como los macrófagos M2 produciendo pocas citocinas proinflamatorias y grandes cantidades de

arginasa; por otro lado los macrófagos asociados al tejido adiposo localizados en los sitios de inflamación crónica en la obesidad pueden actuar como fuentes de citoquinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína C reactiva, interleucina-1-beta (IL-1-beta) e interleucina-6 (IL-6).¹⁷⁻¹⁹ El TNF y la IL-6 pueden interferir con la señalización de la insulina en los adipocitos, dando lugar a diabetes tipo 2.¹⁷

La inflamación producida por la obesidad puede afectar a las estructuras cerebrales tales como el hipocampo, la corteza cerebral, el tronco encefálico y la amígdala además de provocar neuroinflamación a través de varios mecanismos, incluidos los plexos coroideos y la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE).²⁰

El metabolismo energético disfuncional, la generación de β - amiloide, la disfunción endotelial y la alteración de la BHE llevan a la disminución del flujo sanguíneo cerebral lo que produce hipoperfusión cerebral crónica, lo que a su vez priva al cerebro de oxígeno y nutrientes. En consecuencia, el cerebro sufre disfunción sináptica y degeneración neuronal, lo que lleva a la atrofia de la materia gris y blanca (Figura 2).^{21,22}

Cambios Macroscópicos

Materia gris

Diversos estudios han demostrado que la obesidad se asocia con una volumen reducido de materia gris en las regiones de las circunvoluciones frontales inferiores, ínsula derecha, circunvoluciones precentrales izquierda y derecha,

circunvolución frontal media izquierda, circunvolución temporal media, amígdala izquierda y hemisferio cerebeloso izquierdo (Tabla 1).^{21,23,24} Además Raji et al. señalaron reducción del volumen de materia gris en el hipocampo el cual es de interés para considerar las trayectorias de salud de los adultos mayores obesos debido a que esta región apoya las funciones de la memoria episódica y es conocido que volúmenes del hipocampo más pequeños son predictivos de un diagnóstico futuro de la enfermedad de Alzheimer.^{25,26} García-García et al informó que la obesidad se encuentra relacionada con un volumen de materia gris significativamente menor en las áreas del cerebro con un papel clave en el control ejecutivo.²⁷

La obesidad también se encuentra inversamente relacionada con el volumen de las regiones de materia gris en la corteza cingulada anterior y prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal, el hipotálamo, los ganglios basales, el área motora suplementaria, la corteza occipital lateral, el cerebelo y el tronco del encéfalo.^{28,29}

No obstante, no todos los estudios han demostrado que la obesidad esté asociada con un volumen cerebral reducido. Taki et al, en su estudio en el que participaron 1428 adultos, demostró que un IMC elevado se asocia con disminución del volumen de materia gris en los lóbulos frontal, occipital y temporal medial de los hombres mayores pero no de las mujeres además de que un IMC elevado se asocia con mayor volumen algunas regiones de la circunvolución frontal inferior, la circunvolución frontal superior derecha y los lóbulos posteriores izquierdo y derecho del cerebelo.³⁰

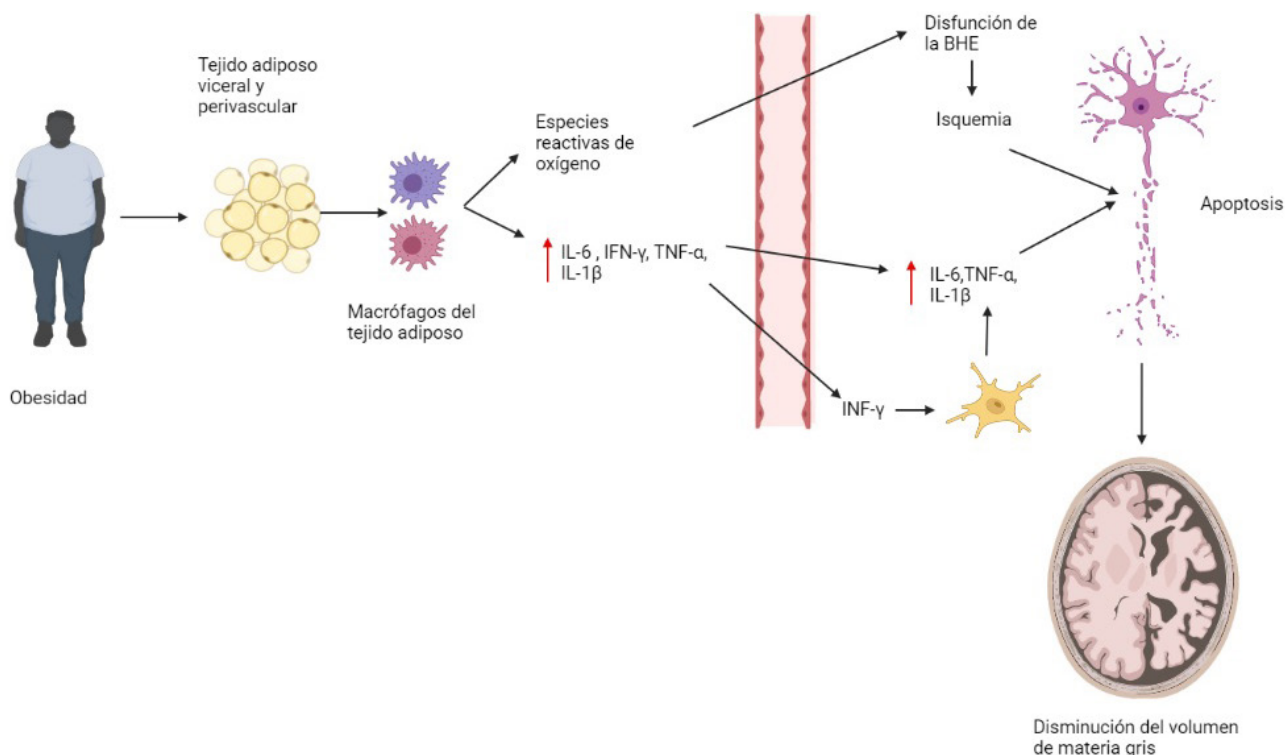


Figura 2. Mecanismo de la disminución del volumen de materia gris por la obesidad (Elaboración propia).

Yokum et al. detectó un menor volumen de materia gris en las regiones involucradas en el control inhibitorio, que está relacionado con el aumento de peso futuro; las anomalías en los volúmenes regionales de materia gris, pero no en los volúmenes de materia blanca, aumentan el riesgo de aumento de peso en el futuro, y las anomalías en los volúmenes regionales de materia blanca, pero no en los volúmenes de materia gris, son secundarias al aumento de peso.³¹

Materia blanca

Existe evidencia de que un mayor IMC se relaciona con disminución de la materia blanca en las radiaciones talámicas anterior y posterior, el fascículo frontooccipital inferior, los fascículos longitudinales inferior y superior, el cuerpo calloso, el fascículo uncinado, la cápsula interna, el tracto corticoespinal y el cíngulo (Tabla 1);³² además diversos estudios señalan un menor volumen de materia blanca en muchas regiones subcorticales y corticales.^{33,34}

Los cambios en los tractos de fibra de la materia blanca ocasionados por un IMC elevado vinculan las estructuras límbicas claves con las regiones prefrontales, lo que posiblemente explica el aumento del riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la obesidad en la vejez.³⁵

No obstante se han informado asociaciones positivas entre la obesidad y el volumen de materia blanca en los ganglios basales, los lóbulos frontales, el lóbulo temporal medial, el cerebelo, el tronco del encéfalo y partes de la corteza occipital.^{36,37}

Áreas subcorticales

De acuerdo a Kim et al. los tamaños del tálamo, el putamen y el globo pálido aumentan de tamaño y el tamaño del caudado bilateral se reduce en los individuos con obesidad³⁸ incluso en individuos con sobrepeso se reportan signos de atrofia en los ganglios basales y la corona radiada;²⁵ Dekkers et al encontraron diferencias entre hombres y mujeres, señala que el aumento de grasa corporal en hombre se relaciona con menor volumen de materia gris en tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleo accumbens mientras que en mujeres hay menor volumen solo en el globo pálido.³⁹

Cambios Microscópicos

Las personas con obesidad han acelerado el envejecimiento cerebral de la materia blanca en cuanto a su composición microestructural, esto se ha determinado mediante la combinación de imágenes de tensor de difusión (DTI) con el mapeo multiparamétrico cuantitativo, además se logra detallar la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD) que son medidas reducidas de la difusividad de materia blanca que reflejan la coherencia de los tractos de fibra y la tasa promedio de difusión del agua.⁴⁰

Además, la desmielinización de estos tejidos desencadena una integridad reducida de la mielina, aumento del contenido de agua y contenido de hierro alterado con un aumento del IMC, predominantemente en el fascículo longitudinal superior (SLF), radiación talámica anterior (ATR), cápsula interna y cuerpo calloso, dando como resultado una disminución de la FA y un aumento de la DM que es indicativo de una integridad estructural reducida.⁴¹

Adicional, el aumento de la difusividad media se debe a una mayor coherencia de las fibras o a una disminución de la ramificación axonal, en cambio el daño axonal o pérdida celular pueden conducir a una disminución de la difusión axonal (DA)⁴⁰

La evidencia histológica es muy limitada en humanos, en varios estudios analizaron el tejido cerebral post mortem para comparar el grosor cortical y la densidad de células. En México realizaron un estudio post mortem de ocho donantes con sobrepeso u obesidad (IMC medio 31,6 kg/m²) y ocho donantes con peso normal (IMC medio 21,8 kg/m²), se procesaron cortes coronales para visualizar imágenes de alta resolución y tamaño real, además se midió el grosor de las tres circunvoluciones: frontal y temporal de cada hemisferio; obtuvieron como resultados que no se detectaron diferencias en el espesor cortical, y había menos neuronas presentes en el grupo con sobrepeso/obesidad que en los individuos de peso normal en varias áreas frontales y temporales.¹⁷

Los cambios específicos en la microestructura de la materia blanca relacionados con la obesidad/sobrepeso, mostraron cambios relacionados con el aumento del IMC en los tractos de fibra de materia blanca que unen las estructuras límbicas con las regiones prefrontales, lo que posiblemente explique el mayor riesgo para la aparición y progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas. Además, presenta una pérdida de la integridad de la materia blanca, ya sea por desmielinización o por efectos inflamatorios. Por ende, los cambios en los parámetros de mapeo multiparamétrico cuantitativo podrían ser posibles precursores de una pérdida en la integridad de la materia blanca en individuos con obesidad/sobrepeso.⁴⁰

Resumen de los estudios sobre los efectos de la obesidad en el sistema nervioso

Ver Tabla 1 en la siguiente página.

Conclusión

La obesidad es una enfermedad extendida en todo el mundo tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo y se ha convertido en un problema de salud pública no solo por la elevada prevalencia e incidencia de esta enfermedad, sino también por todas las enfermedades no transmisibles con las que se asocia como la diabetes, hipertensión, cáncer, accidentes cerebrovasculares que conllevan a muertes prematuras.

Tabla 1. Estudios sobre el efecto de la obesidad en el sistema nervioso.

Autor	Objetivo	Resultado
Pannacciulli et al. (2006) ³⁶	Determinar en qué medida el exceso de grasa corporal está asociado con alteraciones regionales en la estructura cerebral utilizando morfometría basada en vóxeles.	El IMC se asoció negativamente con la densidad de materia gris de la circunvolución poscentral izquierda en sujetos obesos, pero no delgados. Este estudio identificó diferencias cerebrales estructurales en la obesidad humana en varias áreas del cerebro previamente involucradas en la regulación del gusto, la recompensa y el control del comportamiento.
Taki et al. (2008) ³⁰	Investigar cualquier correlación entre el IMC y el volumen de la materia gris del cerebro.	Los hombres, el volumen de materia gris regional de los lóbulos temporales mediales bilaterales, el lóbulo anterior del cerebelo, el lóbulo occipital, el lóbulo frontal, el precúneo y el mesencéfalo mostraron correlaciones negativas significativas con el IMC, mientras que los de las circunvoluciones frontales inferiores bilaterales, lóbulo posterior del cerebelo, lóbulos frontales, lóbulos temporales, tálamos y cabezas caudadas mostraron correlaciones positivas significativas con el IMC.
Ho et al. (2010) ³⁴	Determinar si un índice de masa corporal (IMC) más alto está asociado con déficits de volumen cerebral en sujetos de edad avanzada con deterioro cognitivo.	El índice de masa corporal más alto se asoció con déficits de volumen cerebral en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital.
Raji et al. (2010) ²⁵	Explorar los efectos de un IMC más alto, insulina y DM2 en una cohorte de la comunidad de ancianos que permaneció cognitivamente normal durante cinco años después de la exploración.	Los sujetos obesos con un IMC alto (IMC > 30) mostraron atrofia en los lóbulos frontales, la circunvolución del cíngulo anterior, el hipocampo y el tálamo en comparación con los individuos con un IMC normal. IMC (18,5-25). Los sujetos con sobrepeso (IMC: 25-30) tenían atrofia en los ganglios basales y la corona radiada de la sustancia blanca.
Walther et al. (2010) ³⁷	Determinar la correlación entre el IMC y los volúmenes regionales de materia gris y blanca.	Los resultados proporcionan evidencia adicional de un vínculo negativo entre el aumento de la grasa corporal y el funcionamiento del cerebro en mujeres mayores, así como aumento de los volúmenes de sustancia blanca en los lóbulos frontal, temporal y parietal, incluso cuando se consideró hipertensión. En comparación con las mujeres de peso normal, las mujeres obesas se desempeñaron peor en las pruebas de funcionamiento ejecutivo. Un volumen más pequeño de materia gris en la región orbitofrontal izquierda se asoció con un funcionamiento ejecutivo más bajo.
Yokum et al. (2012) ³¹	Este estudio probó si los volúmenes cerebrales globales y regionales se correlacionaron con el índice de masa corporal (IMC) y los aumentos en el IMC durante un seguimiento de 1 año.	Los participantes obesos tenían menos volumen total de materia gris que los participantes delgados y con sobrepeso.
Driscoll et al. (2012) ³³	Examinamos las asociaciones entre la obesidad global (IMC) y central (circunferencia de la cintura) en la mediana edad y las trayectorias posteriores de atrofia cerebral regional.	La obesidad en la mediana edad puede ser un modificador importante de la atrofia cerebral en personas que están desarrollando deterioro cognitivo y demencia, mientras que tiene poco efecto sobre la integridad estructural del cerebro en adultos mayores sin demencia.
Karlsson et al. (2013) ²³	En este estudio, se examinaron los cambios relacionados con la obesidad en la integridad de la materia gris y blanca del cerebro.	Los sujetos obesos tenían valores de anisotropía fraccional y difusividad media más bajos y volúmenes de materia gris y blanca focales y globales más bajos que los sujetos de control. Los cambios estructurales focales se observaron en las regiones del cerebro que rigen la búsqueda de recompensas, el control inhibitorio y el apetito.
Brooks et al. (2013) ⁴²	Demostrar que las personas obesas frente a las que tienen un peso normal durante un período de 5 años tienen volúmenes cerebrales globales y regionales diferenciales.	Las personas que eran obesas tenían volúmenes cerebrales totales significativamente más pequeños y, específicamente, un volumen total de materia gris.
Cai (2013) ³⁵	Describir hallazgos recientes sobre los roles de la inflamación hipotalámica inducida por la sobrenutrición en la neurodegeneración y la neurogénesis defectuosa en adultos.	La sobrenutrición se relaciona con un inicio no clásico de inflamación en el cerebro, particularmente en el hipotálamo.
Weise et al. (2013) ⁴³	Investigar las relaciones entre las medidas de composición corporal y el volumen de materia gris regional.	El índice de masa libre de grasa se asoció negativamente con el volumen de materia gris de los lóbulos temporales bilaterales.
Debette et al. (2014) ²⁸	Investigamos la relación de los marcadores antropométricos de la obesidad con los marcadores cuantitativos de imágenes por resonancia magnética del envejecimiento cerebral, incluidas las medidas del volumen cerebral total (TBV), el volumen de la materia gris (GMV), el volumen del hipocampo, el volumen de hiperintensidad de la materia blanca (WMHV) y los infartos cerebrales y examinó la causalidad utilizando la aleatorización mendeliana.	Las estimaciones del efecto ajustadas por edad e IMC del análisis de MR confirmaron la asociación inversa entre GMV y WHR y están a favor de una asociación causal.
Janowitz et al. (2015) ⁴⁴	Analizamos la supuesta asociación entre la obesidad abdominal (medida en la circunferencia de la cintura) y el volumen de materia gris.	El análisis volumétrico reveló una asociación inversa significativa entre la circunferencia de la cintura y el volumen de materia gris.
Shott et al. (2015) ⁴⁵	Recientemente, el volumen de la corteza orbitofrontal del cerebro se ha implicado en la alimentación desregulada, pero se sabe poco sobre cómo se relaciona la estructura cerebral con la función.	La integridad de la materia blanca se redujo en los individuos obesos en los tractos de fibras, incluida la cápsula externa, la corona radiada, el estrato sagital y los fascículos uncinados, frontooccipital inferior y longitudinal inferior.
He et al. (2015) ⁴⁶	Investigar la relación entre el IMC y la estructura cerebral.	Correlaciones negativas significativas entre el IMC y los volúmenes de materia gris (GMV) en el MCC, OFC izquierdo y VMPFC izquierdo. También hubo una correlación negativa significativa entre el IMC y la integridad de la sustancia blanca indexada por la anisotropía fraccional (FA) en el cíngulo bilateral.
Tuularia et al. (2016) ⁴⁷	Pérdida de peso rápida después de la cirugía bariátrica recuperaría al menos algunas de las reducciones de volumen relacionadas con la obesidad.	Los sujetos obesos tenían inicialmente densidades de GM más bajas en áreas corticales generalizadas, incluidas las regiones frontal, parietal y temporal, así como en las ínsulas.
Masouleh et al. (2016) ⁴⁸	Evaluar los efectos del índice de masa corporal (IMC) sobre el volumen de materia gris (GMV) y la cognición.	Un IMC más alto se correlacionó significativamente con un GMV más bajo en múltiples regiones del cerebro, incluida la corteza (pre)frontal, temporal, insular y occipital, el tálamo, el putamen, la amígdala y el cerebelo, incluso después de ajustar los factores de confusión.
Daulatzai (2016) ²¹	Esta revisión subraya la importancia de tratar los problemas antes mencionados enfermedades comórbidas para atenuar la inflamación y estrés oxidativo-nitrosativo y mejorar la disminución del flujo sanguíneo cerebral e hipometabolismo. Además, varias estrategias son descrito aquí para controlar la hiperperfusión crónica del cerebro y mejorar la cognición.	La hiperperfusión cerebral se correlaciona con deterioro cognitivo y enfermedad neurodegenerativa. La hipoperfusión cerebral crónica observada en muchas condiciones médicas en los ancianos estimula varias patologías, incluido el hipometabolismo de la glucosa, las lesiones de la sustancia blanca y el deterioro cognitivo.
Mathar et al. (2016) ²⁴	En este estudio investigamos las alteraciones asociadas a la obesidad en la toma de decisiones de costo-beneficio y en los tiempos de reacción relacionados con el esfuerzo físico y los diferentes tipos de recompensas alimentarias y no alimentarias.	A nivel estructural, la obesidad se asoció con reducciones en el volumen de materia gris en la corteza prefrontal bilateral. El volumen del núcleo accumbens se correlacionó positivamente con el deseo implícito de alimentos inducido por la tarea.
Medic et al. (2016) ²⁹	Examinar la relación entre la materia gris cortical y el índice de masa corporal (IMC), en participantes sanos, excluyendo las comorbilidades de confusión y utilizando una muestra de gran tamaño.	Aunque el aumento del IMC no se asoció con cambios corticales globales, un análisis regional más preciso reveló un adelgazamiento significativo de la corteza en dos áreas: la corteza occipital lateral izquierda y la corteza prefrontal ventromedial derecha.
Figley et al. (2016) ⁴⁹	Realizar comparaciones directas entre la adiposidad, el volumen cerebral regional, la microestructura de la materia blanca y la conectividad funcional dentro de la misma población de muestra.	IMC más altos se asociaron con disminuciones generalizadas en el volumen de la materia gris, el volumen de la materia blanca y la microestructura de la materia blanca.
Kullmann et al. (2016) ⁴⁰	Investigar el efecto de la obesidad en la microestructura de la materia blanca del cerebro en adultos jóvenes sanos.	Mielina reducida, aumento de agua y contenido alterado de hierro con aumento del IMC en el fascículo longitudinal superior, radiación talámica anterior, cápsula interna y cuerpo calloso.
Yao et al. (2016) ⁵⁰	Examinar la relación entre los rasgos del comportamiento alimentario y los cambios estructurales del cerebro.	La restricción cognitiva de comer se correlacionó positivamente con el volumen de materia gris (GMV) en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y se correlacionó negativamente con el GMV en el putamen.
Opel et al. (2017) ⁵¹	Investigar la relación entre el riesgo poligénico de obesidad, la estructura de la materia gris y el índice de masa corporal.	Un IMC más alto y un mayor riesgo poligénico de obesidad se asociaron significativamente con una disminución de la materia gris prefrontal medial.

Tabla 1 (continuación). Estudios sobre el efecto de la obesidad en el sistema nervioso.

Autor	Objetivo	Resultado
García et al. (2019) ²⁷	El presente estudio tiene como objetivo caracterizar qué cambios morfométricos se asocian consistentemente con variables relacionadas con la obesidad en estudios independientes.	Las variables relacionadas con la obesidad se asociaron consistentemente con un menor volumen de materia gris en áreas que incluyen la corteza prefrontal medial, el cerebelo bilateral y el polo temporal izquierdo.
Hermann et al. (2019) ³²	Investigar la correlación entre IMC y el volumen de materia gris.	Reducciones de materia gris más consistentes en pacientes con obesidad en la circunvolución frontal inferior izquierda, media y derecha (incluida la ínsula), la corteza temporal media izquierda, la circunvolución precentral izquierda y el cerebelo.
Dekkers et al (2019) ³⁹	Investigar las asociaciones entre la obesidad y la estructura cerebral (volúmenes cerebrales generales y regionales, y microestructura de la materia blanca) evaluados en resonancia magnética en una muestra de la población general.	En los hombres, el porcentaje de grasa corporal total se asoció negativamente con todos los volúmenes de materia gris subcortical (tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, hipocampo y núcleo accumbens) distintos del volumen de la amígdala. En las mujeres, solo se asoció negativamente con el volumen del globo pálido.
Kim et al. (2020) ³⁸	Evaluar y comparar los volúmenes de 14 estructuras subcorticales (tálamo bilateral, caudado, putamen, globo pálido, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens) en sujetos obesos y con peso normal utilizando resonancia magnética 3T para imágenes de alta resolución.	Los sujetos obesos tenían tálamo, putamen, pallidus e hipocampos bilaterales agrandados, caudado bilateral reducido en los grupos obesos en comparación con los grupos de peso normal. Además, encontramos que la parte medial-dorsal del caudado bilateral se contrajo significativamente mientras que la parte lateral-dorsal del tálamo bilateral aumentó significativamente a través del análisis basado en el vértice.
Tanaka et al. (2020) ⁴¹	La revisión actual resume la evidencia de investigación que asocia la obesidad y los trastornos relacionados con la función cognitiva, estructura cerebral y neurofisiología cerebral.	El IMC se ha asociado con el adelgazamiento cortical del cíngulo posterior, una región central de la red de modo predeterminado relacionada con la cognición.
Gómez et al. (2021) ¹⁷	Describir hallazgos recientes con respecto a los roles de la inflamación hipotalámica inducida por la sobrenutrición en la neurodegeneración.	Menor espesor cortical o reducción en el volumen de materia gris en personas con sobrepeso y obesidad.

En el cuerpo humano existen tres tipos de tejido adiposo: el blanco, el cual produce la leptina hormona reguladora de la producción de otras adipocinas en forma auto-crina; esta hormona participa regulación del apetito y la respuesta inmune, además almacena reservas energéticas en forma de lípidos;⁵² el tejido adiposo pardo se encarga de la termogénesis, además produce adiponectina, hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina en músculos, hígado y otros órganos, además de favorecer la oxidación de ácidos grasos;⁵³ por último, los adipocitos rosados son células productoras de leche, además producen leptina y hormona promotora de la proliferación del epitelio mamario.⁵² El sistema nervioso se ve afectado por la obesidad ya que esta predispone a la aparición de enfermedad como el Alzheimer. R.E. Mraz en su estudio con paciente post mortem mostró que los pacientes de edad avanzada con obesidad mórbida tenían concentraciones más altas de marcadores hipocámpales asociados con la enfermedad de Alzheimer (amiloide β y tau) que aquellos que no eran obesos.⁵⁴ Además, existen diferentes mecanismos que afectan al sistema nervioso produciendo cambios macro y microscópicos en pacientes obesos entre los cuales se encuentran la disminución del flujo sanguíneo, alteración de la barrera hematoencefálica, producción de citocinas proinflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno entre otras, los cuales conducen a apoptosis de células nerviosas, disminución del volumen de la materia blanca y gris, daño axonal, entre otros.

Debido a esto es necesario implementar programas de educación y prevención de la obesidad y sobrepeso, además de dar a conocer todos los riesgos que conllevan el padecerlas. Es necesario desarrollar políticas que faciliten a la población a tomar y llevar hábitos de vida saludable.

Referencias

1. Van der Klaauw AA. Neuropeptides in Obesity and Metabolic Disease. *Clin Chem* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 1];64(1):173–82. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.281568>
2. OMS. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2021 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Mesa RF, Gutiérrez JD. Los determinantes de la obesidad en Colombia. *Econ Región* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 1];5(2):155–82. Available from: <https://revistas.utb.edu.co/index.php/economiayregion/article/view/250>
4. Custodio J, Elizathe L, Murawski B, Rutzstein G. Obesidad en Argentina: un desafío pendiente. Políticas de salud pública y tasas de prevalencia. *Rev Mex Trastor Aliment* [Internet]. 2015 Dec [cited 2022 Jun 1];6(2):137–42. <https://doi.org/10.1016/j.rmta.2015.10.002>
5. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J, et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Pública México* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Jun 1];61:852–65 <https://doi.org/10.21149/10585>
6. Bonilla EF, Arango LAÁ. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, consumo de alimentos y patrón de actividad física en una población de niños escolares de la ciudad de Bogotá. *Rev Med* [Internet]. 2012 Jan 29 [cited 2022 Jun 1];20(1):101–16. <https://doi.org/10.18359/rmed.1273>
7. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA, Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 1];44(3):226–33. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>
8. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2022 Jun 1];71(1):69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
9. Dy L, Jy C, Y L, Hy W, Ns Y, Tr L, et al. An Overview of Obesity. *J Postgenomics Drug Biomark Dev* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 1];08(02). <https://doi.org/10.4172/2153-0769.1000200>

10. Sánchez Oliver AJ. Obesity as a Complex Chronic Disease. *Curr Res Diabetes Obes J* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2022 Jun 1];7(1). <https://doi.org/10.19080/CRDOJ.2018.07.555702>
11. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb;92(2):251–65. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
12. Kochar kaur K, Allahbadia G, Mandeep S. Current Advances in Pathogenesis in Obesity: Impact of Hypothalamic Glioses. *J Obes Weight Loss*. 2018 Jan 26;3:1–11. <https://doi.org/10.24966/OWL-7372/1000008>
13. Khanna D, Rehman A. Pathophysiology of Obesity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>
14. de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 1];192:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019>
15. Baranowski BJ, Marko DM, Fenech RK, Yang AJT, MacPherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2020 Oct [cited 2022 Jun 1];45(10):1055–65. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0910>
16. Kerns J, Fisher M. Epidemiology, pathophysiology and etiology of obesity in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 1];50(9):100869. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100869>
17. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *J Obes* [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2021 Oct 11];2021:e6613385. <https://doi.org/10.1155/2021/6613385>
18. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2021 Oct 11];112(2):61–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.07.003>
19. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2021 Oct 11];117(1):175–84. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
20. Guillemot-Legrís O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Oct 11];40(4):237–53. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
21. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 11];95(4):943–72. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
22. Pugazhenthí S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Oct 11];1863(5):1037–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.04.017>
23. Karlsson HK, Tuulari JJ, Hirvonen J, Lepomäki V, Parkkola R, Hiltunen J, et al. Obesity is associated with white matter atrophy: A combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 11];21(12):2530–7. <https://doi.org/10.1002/oby.20386>
24. Mathar D, Horstmann A, Pleger B, Villringer A, Neumann J. Is it Worth the Effort? Novel Insights into Obesity-Associated Alterations in Cost-Benefit Decision-Making. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 11];9:360. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00360>
25. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*. 2010 Mar;31(3):353–64. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
26. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*. 2000 Jun;57(6):808–13. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
27. García-García I, Michaud A, Dadar M, Zeighami Y, Neseliler S, Collins DL, et al. Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *Int J Obes* [Internet]. 2019 May [cited 2021 Oct 11];43(5):943–51. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0164-4>
28. Debette S, Wolf C, Lambert JC, Crivello F, Soumaré A, Zhu YC, et al. Abdominal obesity and lower gray matter volume: a Mendelian randomization study. *Neurobiol Aging*. 2014 Feb;35(2):378–86. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.022>
29. Medic N, Ziauddeen H, Ersche KD, Farooqi IS, Bullmore ET, Nathan PJ, et al. Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *Int J Obes* 2005. 2016 Jul;40(7):1177–82. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.42>
30. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Goto R, Okada K, et al. Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obes Silver Spring Md*. 2008 Jan;16(1):119–24. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.4>
31. Yokum S, Ng J, Stice E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *Int J Obes* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Oct 11];36(5):656–64. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.175>
32. Herrmann MJ, Tesar AK, Beier J, Berg M, Warrings B. Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies. *Obes Rev* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 11];20(3):464–71. <https://doi.org/10.1111/obr.12799>

33. Driscoll I, Beydoun MA, An Y, Davatzikos C, Ferrucci L, Zonderman AB, et al. Midlife obesity and trajectories of brain volume changes in older adults. *Hum Brain Mapp*. 2012 Sep;33(9):2204–10. <https://doi.org/10.1002/hbm.21353>
34. Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging*. 2010 Aug;31(8):1326–39. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.006>
35. Cai D. Neuroinflammation and neurodegeneration in overnutrition-induced diseases. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2021 Oct 11];24(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.11.003>
36. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DSNT, Reiman EM, Tataranni PA. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*. 2006 Jul 15;31(4):1419–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.047>
37. Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, Ryan L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum Brain Mapp*. 2010 Jul;31(7):1052–64. <https://doi.org/10.1002/hbm.20916>
38. Kim AY, Shim JH, Choi HJ, Baek HM. Comparison of volumetric and shape changes of subcortical structures based on 3-dimensional image between obesity and normal-weighted subjects using 3.0 T MRI. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Oct 11];73:280–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.052>
39. Dekkers IA, Jansen PR, Lamb HJ. Obesity, Brain Volume, and White Matter Microstructure at MRI: A Cross-sectional UK Biobank Study. *Radiology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Oct 11];291(3):763–71. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181012>
40. Kullmann S, Callaghan MF, Heni M, Weiskopf N, Scheffler K, Häring HU, et al. Specific white matter tissue microstructure changes associated with obesity. *Neuroimage* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2021 Oct 17];125:36–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.006>
41. Tanaka H, Gourley DD, Dekhtyar M, Haley AP. Cognition, Brain Structure, and Brain Function in Individuals with Obesity and Related Disorders. *Curr Obes Rep*. 2020 Dec;9(4):544–9. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00412-y>
42. Brooks SJ, Benedict C, Burgos J, Kempton MJ, Kullberg J, Nordenskjöld R, et al. Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: a voxel-based morphometric study. *Int J Obes*. 2013 Feb;37(2):230–6. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.13>
43. Weise CM, Thiyyagura P, Reiman EM, Chen K, Krakoff J. Fat-Free Body Mass but not Fat Mass is Associated with Reduced Gray Matter Volume of Cortical Brain Regions Implicated in Autonomic and Homeostatic Regulation. *NeuroImage* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Apr 19];64:712–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.005>
44. Janowitz D, Wittfeld K, Terock J, Freyberger HJ, Hegenscheid K, Völzke H, et al. Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *NeuroImage*. 2015 Nov 15;122:149–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.086>
45. Shott ME, Cornier MA, Mittal VA, Pryor TL, Orr JM, Brown MS, et al. Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int J Obes*. 2015 Feb;39(2):214–21. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.121>
46. He Q, Chen C, Dong Q, Xue G, Chen C, Lu ZL, et al. Gray and White Matter Structures in the Midsingulate Cortex Region Contribute to Body Mass Index in Chinese Young Adults. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Apr 19];220(1):319–29. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0657-9>
47. Tuulari JJ, Karlsson HK, Antikainen O, Hirvonen J, Pham T, Salminen P, et al. Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel Based Morphometric Study. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2022 Apr 19];37(11):3745–56. <https://doi.org/10.1002/hbm.23272>
48. Kharabian Masouleh S, Arélin K, Horstmann A, Lampe L, Kipping JA, Luck T, et al. Higher body mass index in older adults is associated with lower gray matter volume: implications for memory performance. *Neurobiol Aging*. 2016 Apr;40:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.020>
49. Figley CR, Asem JSA, Levenbaum EL, Courtney SM. Effects of Body Mass Index and Body Fat Percent on Default Mode, Executive Control, and Salience Network Structure and Function. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 19];10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00234>
50. Yao L, Li W, Dai Z, Dong C. Eating behavior associated with gray matter volume alternations: A voxel based morphometry study. *Appetite*. 2016 Jan 1;96:572–9. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.10.017>
51. Opel N, Redlich R, Kaehler C, Grotegerd D, Dohm K, Heindel W, et al. Prefrontal gray matter volume mediates genetic risks for obesity. *Mol Psychiatry*. 2017 May;22(5):703–10. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.51>
52. Sánchez JC, Romero CR, Muñoz LV, Alonso Rivera R. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2022 Mar 1];27(1):0–0. Available from: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/22/21>
53. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):129–39. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>
54. Mrak RE. Alzheimer-type neuropathological changes in morbidly obese elderly individuals. *Clin Neuropathol*. 2009 Feb;28(1):40–5. <https://doi.org/10.5414/npp28040>