



REVISIÓN

Identificación del fenotipo ahorrador para la personalización del manejo del sobrepeso y la obesidad

Identification of the thrifty phenotype for the personalization of overweight and obesity management

Fernando Carrasco N.^{a,b}, Gabriela Carrasco N.^b✉

^a Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 06 01 2022.

Aceptado: 14 03 2022.

Palabras clave:

Obesidad; Fenotipo Ahorrador; Gasto Energético; Cociente Respiratorio.

Key words:

Obesity; Thrifty Phenotype; Energy Expenditure; Respiratory Quotient.

RESUMEN

La obesidad es un problema grave que representa una alta carga para la salud de las personas y sus familias: genera una mayor discapacidad, pérdida de productividad, aumento de enfermedades y muerte prematura. Tradicionalmente, se ha considerado que la patogénesis de la obesidad es el resultado de un desbalance entre la ingesta y el gasto de energía que favorece el aumento de peso. Sin embargo, corresponde a una interacción más compleja entre factores genéticos, ambientales y conductuales.

Varios estudios se han centrado en los principios de la termodinámica aplicados a los sensores de energía del cuerpo humano, como activadores de la respuesta metabólica frente a períodos de ayuno y sobrealimentación, para determinar fenotipos metabólicos o individuos que son más susceptibles a variaciones en el peso corporal. La identificación de fenotipos metabólicos permitiría establecer estrategias preventivas o terapias personalizadas para controlar el exceso de peso, favorecer la recuperación de un peso saludable y evitar o controlar los problemas de salud asociados.

El objetivo de esta revisión es analizar las características del fenotipo metabólico ahorrador, y los mecanismos fisiológicos involucrados, que permitan proyectar futuras estrategias individualizadas para la prevención y/o tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad.

SUMMARY

Obesity is a serious problem that represents a sizeable burden on the health of individuals and their families: it generates greater disability, reduces productivity, increases disease and premature death. Traditionally, the pathogenesis of obesity has been thought to be the result of an imbalance between energy intake and expenditure that favors weight gain. However, it corresponds to a more complex interaction between genetic, environmental, and behavioral factors.

Several studies have focused on thermodynamic principles applied to energy sensors in humans that trigger different metabolic responses when exposed to periods of both fasting and overfeeding. Such studies help

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: gcarrasco@uchile.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.03.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



determine the metabolic phenotypes of individuals who are more susceptible to variations in body weight. The identification of metabolic phenotypes may aid in the development of preventive strategies, such as personalized therapies to control excess weight, favor the recovery of a healthy weight and avoid or control associated health problems.

The aim of this review is to analyze the characteristics of the thrifty metabolic phenotype, and the physiological mechanisms involved, that will allow the design of future individualized strategies for the prevention and/or treatment of patients with overweight or obesity.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una “acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”¹. Chile, lidera la lista de países de la OCDE en la prevalencia de exceso de peso, con un 74,2% en mayores de 15 años, según la última Encuesta Nacional de Salud 2016-2017². El aumento en los depósitos de grasa se asocia a complicaciones metabólicas e inflamatorias, disfunción del tejido adiposo (TA) y liberación de citoquinas y adipoquinas³, como también con enfermedades por la carga excesiva de peso (osteoartritis), problemas psicológicos asociados al estigma de la enfermedad, mala calidad de vida, alta carga de enfermedades crónicas no transmisibles, discapacidad, baja productividad y muerte prematura^{4,5}.

El principio del equilibrio o balance energético aplicado a humanos establece que la ingesta de alimentos (IA) y el gasto energético (GE) son los factores que determinan los cambios en el peso corporal. Es decir, que un estado de balance energético positivo se producirá cuando la ingesta de alimentos supere el gasto energético generando el aumento de peso y el desarrollo de obesidad. Sin embargo, varios estudios han mostrado que los cambios en el peso corporal responden a una interacción más compleja entre factores genéticos, ambientales y conductuales^{6,7}. La alta variabilidad interindividual en los cambios del peso corporal está determinada, en parte, por la presencia de diferentes fenotipos metabólicos, los que determinarían mayor o menor susceptibilidad al aumento/pérdida de peso frente a condiciones de ayuno y sobrealimentación, como también, a la capacidad que presenten los sujetos de adaptarse a los cambios en la ingesta de un determinado sustrato energético.

Para establecer estrategias preventivas o terapias personalizadas para controlar el exceso de peso, es importante identificar a los individuos con mayor susceptibilidad al aumento de peso, para evitar en ellos, la ganancia de peso o favorecer la recuperación de un peso saludable y evitar o controlar los problemas de salud asociados.

El objetivo de esta revisión es analizar las características del fenotipo metabólico ahorrador, y los mecanismos fisiológicos involucrados, que permitan proyectar futuras estrategias individualizadas para la prevención y/o tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad.

METODOLOGÍA

Este manuscrito corresponde a una revisión bibliográfica narrativa. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en Pubmed y Scienedirect entre los años 2012-2022. Los conceptos claves utilizados fueron: *obesity, thrifty phenotype, energy expenditure, respiratory quotient*.

Los criterios de búsqueda consideraron: estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones (*review*) realizados en adultos y publicados en revistas categorizadas según el *Journal Citation Reports* (JCR) en el cuartil 1 y 2 (Q1-Q2). Adicionalmente, se incluyeron artículos publicados con anterioridad al año 2012 que aportaran al entendimiento de la regulación del metabolismo energético en humanos.

DESARROLLO

Las factores que determinan la ingesta alimentaria y la homeostasis energética pueden ser definidos en base a dos escalas temporales: el marco evolutivo, responsable de la selección de rangos conductuales y metabólicos integrados en el genoma y, el marco temporal del curso de la vida, responsable del fenotipo^{8,9}.

En contraste con la variabilidad genética que surge a largo plazo, el fenotipo representa una respuesta a la variabilidad ecológica en el corto plazo¹⁰.

Los diferentes fenotipos de personas con obesidad podrían estar influenciados por variantes genéticas, etnia, migración y el ambiente^{11,12}. La obesidad es considerada principalmente un trastorno poligénico, con una heredabilidad del 40-80%, revelada por estudios en que se han encontrado variaciones en la grasa corporal, atribuido a diferencias genéticas entre individuos¹³⁻¹⁵. Aproximadamente un 5% se ha atribuido a un origen monogénico, por mutaciones en los genes *LEP*, *MC4R* y *BDNF* que generan un cuadro de obesidad severa y rara¹⁵. Los estudios GWAS (*Genome Wide Association Studies*) han logrado asociar directamente algunas variantes genéticas al aumento de peso¹⁶, índice de masa corporal (IMC)¹⁷ y circunferencia abdominal^{18,19}. Se han asociado al menos 75 loci susceptibles para el desarrollo de obesidad en todo el genoma²⁰, sin embargo, *FTO* (*fat mass and obesity associated gene*) parece tener un mayor efecto a partir de estudios realizados en diferentes etapas del ciclo vital y de etnia²¹⁻²³. Adultos portadores de la variante rs9939609 del gen *FTO*, presentan alteraciones

en la saciedad postprandial²⁴ y mayor sensación de hambre²⁵; en cambio, en niños y adolescentes se ha observado una mayor auto-selección de alimentos de mayor densidad energética frente a una comida de prueba^{8,26}.

La investigación desarrollada en las últimas décadas, ha mostrado que la variabilidad en los cambios en el peso corporal entre distintos individuos no puede ser explicada simplemente por diferencias entre la ingesta de energía y el gasto energético asociado a la actividad física, ya que los cambios de peso varían entre las personas a pesar de presentar rasgos familiares y una exposición ambiental similar. Algunas características metabólicas individuales pueden detectarse con la medición del gasto energético y del patrón de oxidación de sustratos energéticos (grasas versus carbohidratos), las que pueden objetivarse a través de la medición del consumo de oxígeno y de su relación con la producción de CO₂ (cociente respiratorio), mediante calorimetría indirecta²⁷. Esta medición del GE puede realizarse en 24 horas en una pieza calorimétrica, método reservado para fines de investigación, o bien efectuando una determinación de 15 a 30 minutos de duración en condiciones de reposo y ayuno de 12 horas, procedimiento utilizado en la práctica clínica. Con estas mediciones de GE se han identificado 2 fenotipos que se asocian a un mayor riesgo de ganancia de peso en estudios con seguimiento a largo plazo: bajo GE de reposo y baja tasa de oxidación de lípidos en ayuno y en 24 horas (o un elevado cociente respiratorio)²⁸. En un estudio en población chilena con mediciones de calorimetría indirecta en reposo se observó que, entre las mujeres sanas con peso normal, un 47% presentaba un GE menor al 90% de valor estimado por ecuaciones de predicción y un 27% presentaba un cociente respiratorio mayor de 0,87 (oxidación de grasas en ayuno menor del 50%), reflejando una alta proporción de personas sanas con una mayor predisposición a ganar peso²⁹.

INFLUENCIA DEL GASTO ENERGÉTICO EN LA VARIACIÓN DEL PESO CORPORAL: FENOTIPOS METABÓLICOS

El equilibrio energético es un proceso dinámico, en que los cambios de uno de sus componentes (IA o GE) pueden provocar adaptaciones en el otro.

Los factores fisiológicos que determinan el GE son la masa libre de grasa, la masa grasa, la edad, el sexo, la etnia y la tolerancia a la glucosa^{30,31}, los que explican más del 80% de la varianza interindividual del peso corporal³¹.

Según los principios de la homeostasis energética, un GE bajo en un entorno de ingesta energética normal puede conducir al aumento de peso⁶. Varios estudios se han centrado en los principios de la termodinámica aplicados a los sensores de energía del cuerpo humano, como activadores de la respuesta metabólica frente a períodos de ayuno, de restricción energética y de sobrealimentación para determinar que individuos son más susceptibles a varia-

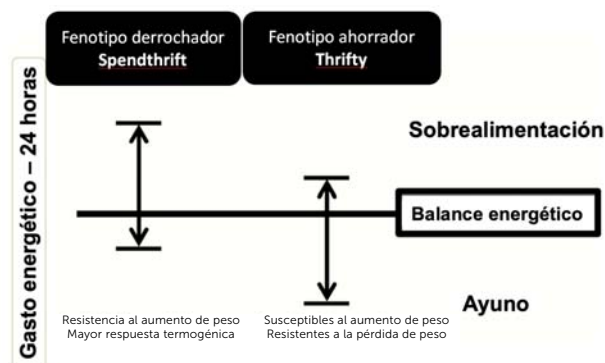
ciones en el peso corporal. Es así como intervenciones dietéticas de corta duración generan respuestas metabólicas que podrían revelar un determinado fenotipo metabólico³².

En 2001 se propuso la existencia de un fenotipo ahorrador (*thrifty*), definido como aquellas personas que presentaban un menor aumento del GE frente a una sobrealimentación, a través de la medición del GE de 24 horas en un calorímetro de sala completa³³. En cambio, los fenotipos derrochadores (*spendthrift*), fueron definidos como aquellos que aumentaban más el GE en la misma condición³⁴. Se cree que los individuos con fenotipo derrochador son capaces de mantener períodos de exceso de ingesta de energía y resistir al aumento de peso activando una mayor respuesta termogénica, es decir, disipando el exceso de energía en forma de calor, en vez de almacenarla como grasa corporal (Figura 1)^{34,35}.

Los individuos con fenotipo ahorrador serían más resistentes a la pérdida de peso en condiciones de restricción calórica durante 8 semanas³⁶, y más susceptibles al aumento de peso frente a una sobrealimentación baja en proteínas³⁷, cuando se les evalúa en un seguimiento de 6 meses en condiciones de vida libre³⁸. Además, tendrían mayores depósitos de grasa total y abdominal medidos por absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés)³⁹. Sin embargo, los resultados siguen siendo contradictorios y pueden explicarse por la variabilidad en factores genéticos y ambientales, además de las diferencias en los tiempos de seguimiento entre los diferentes estudios publicados.

Una hipótesis es que el fenotipo ahorrador humano, en tiempos de la prehistoria, al favorecer un menor GE, permitió una mejor preservación de la masa corporal durante períodos de hambruna, favoreciendo la supervivencia. En el contexto actual de un ambiente obesogénico, con períodos sostenidos de abundancia de alimentos o disminución del GE relacionado con la actividad física, este fe-

Figura 1. Características de los fenotipos metabólicos: derrochador (*Spendthrift*) y ahorrador (*Thrifty*)



Adaptado de Hollstein, et al.³⁴.

tipo conduciría a una mayor acumulación de grasa corporal, mayor adiposidad y disregulación metabólica que estaría relacionada con el desarrollo de obesidad y enfermedades crónicas⁴⁰.

Además del grado de adaptación metabólica al ayuno y a la sobrealimentación, se ha observado que otra característica que podría identificar al fenotipo metabólico ahorrador es la capacidad de regular la oxidación de sustratos energéticos (lípidos y carbohidratos) en respuesta a cambios agudos en la disponibilidad y demanda de los mismos, concepto conocido como flexibilidad metabólica⁴¹. Una menor capacidad de aumentar la oxidación de lípidos en respuesta a una sobreingesta de grasas se ha asociado a mayor ganancia de peso, y a mayor acumulación de grasa intramuscular y, como consecuencia, a resistencia a la insulina⁴².

El grado de inflexibilidad metabólica durante una dieta de sobrealimentación con alto contenido de grasas (60%) se asoció con el aumento de peso en condiciones de vida libre, luego de 1 año de seguimiento⁴³. Otro estudio mostró que una menor tasa de oxidación nocturna de grasas luego de una sobrealimentación de 3 días, se asoció con un mayor aumento de peso a 5 años plazo⁴⁴.

En síntesis, una característica de los individuos con fenotipo ahorrador podría ser esta inflexibilidad metabólica, ya que no serían capaces de aumentar el GE o la oxidación de las grasas en condiciones de sobrealimentación lo que conduciría a un mayor aumento de peso en condiciones de vida libre. Se cree que habría mecanismos biológicos y fisiológicos que estarían involucrados en estas diferencias metabólicas:

1. Función del tejido adiposo (TA)

El tejido adiposo blanco (TAB), es el tejido más abundante del cuerpo humano. En personas con obesidad comparadas con aquellas con estado nutricional normal, este tejido puede variar entre un 10-50% del peso corporal total.

Frente al aumento de peso, para aumentar la capacidad de almacenamiento de grasa, los adipocitos del TAB pueden crecer en tamaño (hipertrofia) o en número (hiperplasia)⁴⁵. La hipertrofia de los adipocitos se ha asociado a la obesidad metabólicamente enferma, relacionada con el desarrollo de enfermedades crónicas, mientras que la hiperplasia se ha relacionado a la obesidad metabólicamente sana o de mayor sensibilidad a la insulina⁴⁶.

Si bien, se pensaba que las diferencias estructurales del TAB podrían determinar las variaciones del peso corporal, no se han encontrado asociaciones^{47,48}. Actualmente se cree que estas variaciones morfológicas responderían a patrones individuales, con posible determinación genética, que se manifiestan como consecuencia del aumento de peso, y que la posible causa de la variabilidad en la ganancia de peso estaría más relacionada con los cambios en la función de los adipocitos.

2. Actividad del tejido adiposo marrón (TAM)

El tejido adiposo marrón, se ha asociado a una mayor termogénesis debido a una mayor cantidad de mitocondrias, en comparación al TAB. Es un tejido que está presente en bajos volúmenes en humanos adultos (0-600 g) y se ubica predominantemente en la zona cervical y supraclavicular. El volumen del TAM depende del sexo, etnia y tamaño corporal y se activa mediante la exposición al frío⁴⁹.

Un mayor volumen del TAM se ha asociado a mayor gasto energético⁵⁰, sin embargo, se discute si el aumento del GE atenúa por sí solo el aumento de peso o, si podría desencadenar respuestas de contrarregulación en la ingesta alimentaria para restablecer el equilibrio energético lo que podría impedir la pérdida de peso o incluso, favorecer el aumento de peso si los mecanismos son excesivamente compensatorios⁵.

3. Actividad del sistema nervioso simpático (SNS)

El SNS se divide en dos ramas: la central que libera norepinefrina (NE) y la simpato-adrenal que libera epinefrina (E). En humanos, la secreción de NE modula la termogénesis y la ingesta de alimentos⁵¹. En sujetos con peso normal, la actividad del SNS se asocia directamente con el GE en reposo, el efecto térmico de los alimentos y actividad física espontánea⁵², y con la tasa de oxidación de grasas en 24 horas⁵³. Una menor actividad del SNS se ha asociado con una menor pérdida de peso en sujetos con obesidad sometidos a dieta hipocalórica⁵⁴ y con mayor ganancia de peso a largo plazo en sujetos con peso normal⁵⁵.

En individuos con obesidad, los estudios transversales han mostrado una asociación positiva entre la secreción de NE y adiposidad^{56,57}, aunque otros, han mostrado una asociación inversa⁵⁸. La sobreactividad del SNS en personas con obesidad sería una consecuencia de la sobrealimentación, de la expansión del tejido adiposo y de la resistencia a la insulina, efecto mediado principalmente por la hiperinsulinemia y el aumento en la producción de leptina. Sin embargo, la sobreactividad crónica del SNS puede inducir una disminución progresiva de la sensibilidad de los receptores β -adrenérgicos, generando una disminución progresiva de la termogénesis y favorecer así el aumento del peso corporal⁴⁴.

4. Secreción de hepatoquinas

El hígado es uno de los tejidos más metabólicamente activos. El FGF21 (*fibroblast growth factor-21*) es una hepatoquina que se ha relacionado con el GE. Estudios en humanos han mostrado que el FGF21 aumenta el GE y modula la preferencia por la comida⁵⁹. Sus efectos sobre el GE estarían regulados por la activación de la proteína desacoplante de la fosforilación oxidativa mitocondrial UCP-1 en el TAB y TAM⁶⁰, aunque la evidencia sigue siendo controversial.

Se ha observado que las concentraciones de FGF21 están elevadas en malnutrición por exceso⁶¹, en sobrealimentación a corto plazo con dietas ricas en fructosa⁶², y en sobrealimentación con dietas

de bajo aporte de proteínas a corto y largo plazo⁶³. Al respecto, un menor incremento en FGF21 en plasma después de 24 horas de sobrealimentación con una dieta baja en proteínas en humanos (200% del GE total), con un menor aumento en el GE, se ha asociado a una mayor ganancia de peso después de 6 meses en condiciones de vida libre, identificándose como otra posible característica del fenotipo ahorrador⁶⁴.

5. Secreción de ghrelina

La ghrelina es una hormona secretada por el estómago, principalmente previo a las comidas y sus concentraciones disminuyen luego del consumo de alimentos.

Las concentraciones más elevadas de ghrelina se asocian a una menor tasa metabólica en reposo⁶⁵ y a una menor termogénesis postprandial⁶⁶.

Debido a que esta hormona tiene la particularidad de tener efectos en el metabolismo energético y, además, estimular la ingesta de alimentos, es importante estudiar en el futuro su rol en la susceptibilidad al aumento de peso en algunos individuos y si puede relacionarse con rasgos del fenotipo ahorrador.

Si bien, los estudios sobre el GE muestran grandes limitaciones debido a que su medición durante el equilibrio energético es difícil que se alcance en condiciones de vida libre producto de las fluctuaciones de la ingesta de alimentos que se producen diariamente, los investigadores han comenzado a estudiar el GE en el contexto de un desbalance energético, bajo la hipótesis de que los cambios adaptativos que se producen en el GE en un entorno de balance positivo o negativo pueden permitir identificar a los sujetos más propensos al aumento o pérdida de peso, respectivamente. Aun así, la fuerza de asociación entre el GE durante el equilibrio energético y el cambio de peso futuro es pequeña ya que solo explica menos del 5% de la varianza en el cambio de peso ($R^2 < 5\%$), lo que implicaría que la ingesta de alimentos podría ser un importante determinante en el balance energético diario, influyendo fuertemente en los cambios del peso corporal⁶.

En la tabla 1 se resumen algunas de las características metabólicas que se han identificado en humanos como posibles componentes del fenotipo ahorrador⁶⁷⁻⁷³.

Tabla 1. Factores metabólicos asociados a mayor riesgo de ganancia de peso en humanos: hallazgos de un fenotipo ahorrador

Factor metabólico	Hallazgos en estudios en humanos
Bajo gasto energético de reposo	Menor tercil de GE de reposo ajustado por masa libre de grasa (MLG), masa grasa (MG), edad y sexo: 5 veces mayor riesgo de ganar más de 10 kg en 4 años que tercil superior ²⁷ ; GE de reposo (ajustado por MLG): correlación negativa con cambio de peso y MG después de 10-12 años en adultos ⁶⁷ .
Menor tasa de oxidación de lípidos o mayor cociente respiratorio (CR)	Indios Pima con peso normal en percentil 90 de CR: 2,5 veces mayor riesgo de ganar más de 5 kg que aquellos en el percentil 10, después de 25 meses de seguimiento ⁶⁸ ; Hombres caucásicos normopeso: cuartil superior de CR de ayuno con riesgo 2,4 veces mayor de ganar más de 5 kg a los 10 años ³⁵ .
Menor actividad de sistema simpático	Excreción urinaria basal de norepinefrina (índice de actividad del SNS) se asoció de manera inversa con la ganancia de peso en indios Pima de sexo masculino ⁶⁹ .
Baja flexibilidad metabólica	Menor oxidación nocturna de grasas y GE nocturno después de 3 días de sobrealimentación explican 41% del aumento de peso a 5 años ⁷⁰ ; Disminución en oxidación de lípidos de 24 horas, post sobrealimentación alta en grasas, se asocia a mayor aumento de peso al año de seguimiento en adultos sanos ⁴³ .
Adaptación metabólica al ayuno	Mayor disminución en GE durante ayuno de 24 h: mayor aumento de peso a los 6 meses de condiciones de vida libre ³⁸ o a las 6 semanas de dieta hipercalórica baja en proteínas ³⁷ .
Lipólisis disminuida en adipocitos	Mayor lipólisis basal: menor aumento de peso a los 8 años de seguimiento ⁷¹ ; Mujeres con baja lipólisis estimulada con isoprenalina: 7,4 veces mayor ganancia de peso a 13 años ⁴⁸ .
Menor actividad del tejido adiposo marrón (TAM)	Menor actividad de TAM después de 2 horas de frío moderado (16°C) asociado a mayor incremento en masa grasa después de 6 meses ^{72,73} .
Respuesta de FGF21 (fibroblast growth factor) a la sobrealimentación	Bloqueo en incremento de FGF21 en plasma después de 24 h de sobrealimentación (200% de GE total; baja en proteínas) se asocia a mayor aumento de peso a los 6 meses de seguimiento en condiciones de vida libre ⁶⁴ .

INFLUENCIA DEL GASTO ENERGÉTICO EN LA INGESTA ALIMENTARIA

Algunos estudios han mostrado que un aumento del GE puede generar como respuesta compensatoria una mayor ingesta de alimentos, favoreciendo el aumento de peso. Esto implica que algunos factores endocrinos-metabólicos podrían generar una mayor demanda de energía en diferentes contextos de actividad física, frente a la exposición al frío, o por disminución de las horas de sueño.

Si bien, un aumento del GE por actividad física favorece la pérdida de peso⁷⁴, el aumento del GE por la exposición al frío o por disminución en las horas de sueño podrían contribuir a una sobrecompensación de la IA, especialmente en individuos con fenotipo ahorrador.

La exposición al frío da lugar a una mayor tasa metabólica para satisfacer la demanda termogénica. Existe una relación inversa entre la temperatura ambiente y la ingesta de alimentos que se encuentra relacionada con los niveles de norepinefrina⁷⁵. En el caso de la restricción del sueño, esta provocaría un leve aumento del GE de aproximadamente un 5%, sin embargo, este efecto se vería debilitado por la reducción de la actividad física espontánea y mayor sedentarismo⁷⁶. Además, la disminución en las horas de sueño se asocia con la disminución de leptina y aumento de ghrelina plasmáticas, lo que favorecería una mayor ingesta de alimentos. Sin embargo, la relación de estas hormonas no explicaría en su totalidad este mecanismo ya que la mayor ingesta de alimentos se produciría a pesar del aumento de los niveles de leptina y de la disminución de ghrelina. Posiblemente esta relación podría explicarse por los efectos hedónicos de algunos alimentos y no como una respuesta hormonal⁷⁷.

PROYECCIONES PARA LA INVESTIGACIÓN Y LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los hallazgos de las distintas investigaciones expuestas previamente nos permiten plantear la necesidad de evaluar la efectividad de protocolos individualizados de intervención nutricional y de ejercicio físico, considerando las características metabólicas evaluables en seres humanos, con técnicas disponibles en nuestro medio, tales como la medición de GE, en reposo o después del ejercicio incremental, la evaluación de la tasa de oxidación de grasas en ayuno, o la respuesta metabólica al ayuno o a la sobrealimentación, entre otras. Investigaciones que intentan explicar la alta variabilidad en la pérdida de peso corporal en respuesta a las intervenciones en estilos de vida han mostrado que la subestimación de la ingesta calórica, la sobreestimación del gasto energético

por actividad física, y la baja adherencia a las sesiones de manejo conductual, consejería nutricional y de ejercicio supervisado, explican en gran parte la mala respuesta a los tratamientos para controlar el peso corporal⁷⁸. Sin embargo, aún después de controlar por adherencia y otros factores que predicen la reducción de peso persiste una diferencia de hasta el doble en el peso reducido por los sujetos después de 6 semanas de intervención con una dieta hipocalórica⁷⁹.

Con el objetivo de mejorar los resultados de las intervenciones nutricionales y de ejercicio en pacientes con obesidad más “resistentes” a la pérdida de peso se pueden plantear tratamientos individualizados para el control del exceso de peso. En relación con las intervenciones dietéticas, en pacientes con hipometabolismo, se debiera programar un plan de alimentación para aportar un déficit de energía personalizado, basado en el GE de reposo medido (ej. 10-20% bajo el GE medido), en vez de una dieta estándar o basada en el cálculo del GE diario teórico, y asociarla a ejercicio físico supervisado para evitar la posible adaptación metabólica que puede generarse en respuesta al déficit energético. En aquellos sujetos con baja tasa de oxidación de grasas evaluada con calorimetría indirecta después de 12 horas de ayuno, la manipulación del tiempo de ayuno nocturno aumentándolo a 14 o 16 horas (una modalidad de ayuno intermitente), podría generar un escenario más favorable para la movilización y utilización de grasas durante la noche y primeras horas de la mañana. Al respecto, los estudios de Begaye, et al.⁴³ muestran que la máxima utilización de grasas se logra en promedio después de alrededor de 18 horas de ayuno, con una gran variabilidad interindividual. Además, de acuerdo con la disponibilidad para realizar calorimetría en ejercicio en centros especializados, se puede definir mejor el volumen, intensidad y tipo de ejercicio necesario tanto para incrementar el gasto energético como para mejorar la capacidad de oxidar grasas durante el ejercicio y en 24 horas. Finalmente, respecto de la inflexibilidad metabólica, se requieren más estudios para determinar si su detección es útil sólo para predecir ganancia de peso a mediano y largo plazo, o puede ser un factor metabólico modificable con las intervenciones en los estilos de vida.

CONCLUSIONES

La caracterización de individuos con mayor susceptibilidad o resistencia al aumento de peso ha permitido obtener hallazgos sobre el comportamiento de los diferentes fenotipos metabólicos. Si bien, los mecanismos fisiológicos que determinan las características de cada fenotipo no se han dilucidado del todo, nos han permitido generar nuevos enfoques de tratamiento que nos permitirán lograr resultados favorables en la reducción del sobrepeso y la obesidad.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO. Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- MINSAL: ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017. Primeros resultados. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
- Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfredsson L, Fransson EI, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(10):e490-e497. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30139-7.
- Bray GA, Ryan DH. Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment options to maximize patient outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 1:50-62. doi: 10.1111/dom.14200.
- Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(5):w822-31. doi: 10.1377/hlthaff.28.5.w822.
- Piaggi P, Vinales KL, Basolo A, Santini F, Krakoff J. Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):83-89. doi: 10.1007/s40618-017-0732-9.
- Ejarque M, Ceperuelo-Mallafre V, Serena C, Maymo-Masip E, Duran X, Díaz-Ramos A, et al. Adipose tissue mitochondrial dysfunction in human obesity is linked to a specific DNA methylation signature in adipose-derived stem cells. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(6):1256-1268. doi: 10.1038/s41366-018-0219-6.
- Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1483-8. doi: 10.3945/ajcn.2009.28439.
- Prentice AM. Early influences on human energy regulation: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiol Behav*. 2005;86(5):640-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.08.055.
- Wells JC. Thrift: a guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(12):1331-8. doi: 10.1038/ijo.2009.175.
- Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011;8(11):e1001116. doi: 10.1371/journal.pmed.1001116.
- Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):51-61. doi: 10.1038/nrendo.2013.227.
- Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science*. 2003;299(5608):856-8. doi: 10.1126/science.1079856.
- Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Kaprio J, Rasmussen F. Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. *Genet Epidemiol*. 2008;32(4):341-9. doi: 10.1002/gepi.20308.
- Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2080-6. doi: 10.1172/JCI46044.
- Ignatieva EV, Afonnikov DA, Saik OV, Rogaev EI, Kolchanov NA. A compendium of human genes regulating feeding behavior and body weight, its functional characterization and identification of GWAS genes involved in brain-specific PPI network. *BMC Genet*. 2016;17(Suppl 3):158. doi: 10.1186/s12863-016-0466-2.
- Kiyama M, Okada Y, Kanai M, Takahashi A, Momozawa Y, Ikeda M, et al. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population. *Nat Genet*. 2017;49(10):1458-1467. doi: 10.1038/ng.3951.
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 2007;3(7):e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.
- Fox CS, Liu Y, White CC, Feitosa M, Smith AV, Heard-Costa N, et al. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women. *PLoS Genet*. 2012;8(5):e1002695. doi: 10.1371/journal.pgen.1002695.
- Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223-236. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
- Lu Y, Loos RJ. Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations. *Genome Med*. 2013;5(6):55. doi: 10.1186/gm459.
- Jacobsson JA, Schiöth HB, Fredriksson R. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO. *Obes Rev*. 2012;13(12):1096-109. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01025.x.
- Graff M, Ngwa JS, Workalemahu T, Homuth G, Schipf S, Teumer A, et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet*. 2013;22(17):3597-607. doi: 10.1093/hmg/ddt205.
- den Hoed M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Mariman EC, Westerterp KR. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1426-32. doi: 10.3945/ajcn.2009.28053.
- Rutters F, Lemmens SG, Born JM, Bouwman F, Nieuwenhuizen AG, Mariman E, et al. Genetic associations with acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Patient Educ Couns*. 2010;79(3):367-71. doi: 10.1016/j.pec.2010.03.013.
- Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(1):42-5. doi: 10.1038/ijo.2008.174.
- Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest*. 1986;78(6):1568-78. doi: 10.1172/JCI112749.
- Carrasco F, Galgani J. Etiopatogenia de la obesidad. [Etiopathogenesis of obesity]. *Rev Med Clin Las Condes*. 2012;23(2):129-35.
- Carrasco F, Reyes E, Núñez C, Riedemann K, Rimler O, Sánchez G, et al. Gasto energético de reposo medido en obesos y no obesos: comparación con la estimación por fórmulas y ecuaciones propuestas para población chilena. [Measured and predicted resting energy expenditure in obese and non-obese Chilean subjects. A proposal of predictive equations for the Chilean population]. *Rev Med Chile*. 2002;130(1):51-60. doi: 10.4067/S0034-98872002000100007
- Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):941-8. doi: 10.1093/ajcn/82.5.941.
- Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(7):715-22. doi: 10.1038/sj.ijo.0800910.
- Piaggi P. Metabolic Determinants of Weight Gain in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(5):691-699. doi: 10.1002/oby.22456.
- Weyer C, Vozarova B, Ravussin E, Tataranni PA. Changes in energy metabolism in response to 48 h of overfeeding and fasting in Caucasians and Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):593-600.
- Hollstein T, Basolo A, Ando T, Votruba SB, Walter M, Krakoff J, et al. Recharacterizing the Metabolic State of Energy Balance in Thrifty and Spendthrift Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):1375-92. doi: 10.1210/clinem/dgaa098.

35. Seidell JC, Muller DC, Sorkin JD, Andres R. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(9):667-74.
36. Reinhardt M, Thearle MS, Ibrahim M, Hohenadel MG, Bogardus C, Krakoff J, et al. A Human Thrifty Phenotype Associated With Less Weight Loss During Caloric Restriction. *Diabetes*. 2015;64(8):2859-67. doi: 10.2337/db14-1881.
37. Hollstein T, Ando T, Basolo A, Krakoff J, Votruba SB, Piaggi P. Metabolic response to fasting predicts weight gain during low-protein overfeeding in lean men: further evidence for spendthrift and thrifty metabolic phenotypes. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(3):593-604. doi: 10.1093/ajcn/nqz062.
38. Schlägl M, Piaggi P, Pannaculi N, Bonfiglio SM, Krakoff J, Thearle MS. Energy Expenditure Responses to Fasting and Overfeeding Identify Phenotypes Associated With Weight Change. *Diabetes*. 2015;64(11):3680-9. doi: 10.2337/db15-0382.
39. Reinhardt M, Schlägl M, Bonfiglio S, Votruba SB, Krakoff J, Thearle MS. Lower core body temperature and greater body fat are components of a human thrifty phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(5):754-60. doi: 10.1038/ijo.2015.229.
40. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601. doi: 10.1007/BF00400248.
41. Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(Suppl 7):S109-19. doi: 10.1038/ijo.2008.246.
42. Galgani J, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(5):E1009-17. doi: 10.1152/ajpendo.90558.2008.
43. Begaye B, Vinales KL, Hollstein T, Ando T, Walter M, Bogardus C, et al. Impaired Metabolic Flexibility to High-Fat Overfeeding Predicts Future Weight Gain in Healthy Adults. *Diabetes*. 2020;69(2):181-192. doi: 10.2337/db19-0719. Erratum in: *Diabetes*. 2021;70(4):1019.
44. Rynders CA, Pereira RI, Bergouignan A, Kealey EH, Bessesen DH. Associations Among Dietary Fat Oxidation Responses to Overfeeding and Weight Gain in Obesity-Prone and Resistant Adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(11):1758-1766. doi: 10.1002/oby.22321.
45. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchermof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):301-13. doi: 10.3109/10408363.2015.1041582.
46. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
47. Gurr MI, Jung RT, Robinson MP, James WP. Adipose tissue cellularity in man: the relationship between fat cell size and number, the mass and distribution of body fat and the history of weight gain and loss. *Int J Obes*. 1982;6(5):419-36.
48. Amer P, Andersson DP, Bäckdahl J, Dahlman I, Rydén M. Weight Gain and Impaired Glucose Metabolism in Women Are Predicted by Inefficient Subcutaneous Fat Cell Lipolysis. *Cell Metab*. 2018;28(1):45-54.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.004.
49. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780.
50. Bakker LE, Boon MR, van der Linden RA, Arias-Bouda LP, van Klundert JB, Smit F, et al. Brown adipose tissue volume in healthy lean south Asian adults compared with white Caucasians: a prospective, case-controlled observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):210-7. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70156-6.
51. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S8-17. doi: 10.1038/sj.ijo.0801269.
52. Christin L, O'Connell M, Bogardus C, Danforth EJr, Ravussin E. Norepinephrine turnover and energy expenditure in Pima Indian and white men. *Metabolism*. 1993;42(6):723-9. doi: 10.1016/0026-0495(93)90239-k.
53. Snitker S, Tataranni PA, Ravussin E. Respiratory quotient is inversely associated with muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3977-9. doi: 10.1210/jcem.83.11.5265.
54. Astrup A, Buemann B, Gluud C, Bennett P, Tjur T, Christensen N. Prognostic markers for diet-induced weight loss in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(4):275-8.
55. Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res*. 1997;5(4):341-7. doi: 10.1002/j.1550-8528.1997.tb00562.x.
56. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17(5):669-77. doi: 10.1161/01.hyp.17.5.669.
57. Troisi ZS, Critchley JA, Tomlinson B, Young RP, Thomas GN, Cockram CS, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism*. 2001;50(2):135-43. doi: 10.1053/meta.2001.19502.
58. Bougnères P, Stunff CL, Pecqueur C, Pinglier E, Adnot P, Ricquier D. In vivo resistance of lipolysis to epinephrine. A new feature of childhood onset obesity. *J Clin Invest*. 1997;99(11):2568-73. doi: 10.1172/JCI119444.
59. Talukdar S, Owen BM, Song P, Hernandez G, Zhang Y, Zhou Y, et al. FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference. *Cell Metab*. 2016;23(2):344-9. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.008.
60. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab*. 2014;19(2):302-9. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
61. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246-53. doi: 10.2337/db07-1476.
62. Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, Fisher FM, Herman MA, Maratos-Flier E. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab*. 2014;4(1):51-7. doi: 10.1016/j.molmet.2014.09.008.
63. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3913-22. doi: 10.1172/JCI174915.
64. Vinales KL, Begaye B, Bogardus C, Walter M, Krakoff J, Piaggi P. FGF21 Is a Hormonal Mediator of the Human "Thrifty" Metabolic Phenotype. *Diabetes*. 2019;68(2):318-323. doi: 10.2337/db18-0696.
65. Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, et al. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):936-9. doi: 10.1210/jc.2003-031328.
66. St-Pierre DH, Karelis AD, Cianflone K, Conus F, Mignault D, Rabasa-Lhoret R, et al. Relationship between ghrelin and energy expenditure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5993-7. doi: 10.1210/jc.2004-0613.
67. Buscemi S, Verga S, Caimi G, Cerasola G. Low relative resting metabolic rate and body weight gain in adult Caucasian Italians. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(3):287-91. doi: 10.1038/sj.ijo.0802888.
68. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1423-7. doi: 10.1172/JCI114857.
69. Tataranni PA, Monroe MB, Dueck CA, Traub SA, Nicolson M, Manore MM, et al. Adiposity, plasma leptin concentration and reproductive function in active and sedentary females. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(9):818-21. doi: 10.1038/sj.ijo.0800481.
70. Rynders CA, Bergouignan A, Kealey E, Bessesen DH. Ability to adjust nocturnal fat oxidation in response to overfeeding predicts 5-year weight gain in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(5):873-880. doi: 10.1002/

- oby.21807.
71. Frankl J, Piaggi P, Foley JE, Krakoff J, Votruba SB. In Vitro lipolysis is associated with whole-body lipid oxidation and weight gain in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):207-214. doi: 10.1002/oby.21670.
 72. Schlögl M, Piaggi P, Thiyyagura P, Reiman EM, Chen K, Lutrin C, et al. Overfeeding over 24 hours does not activate brown adipose tissue in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):E1956-60. doi: 10.1210/jc.2013-2387.
 73. Begaye B, Piaggi P, Thearle MS, Haskie K, Walter M, Schlögl M, et al. Norepinephrine and T4 Are Predictors of Fat Mass Gain in Humans With Cold-Induced Brown Adipose Tissue Activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2689-2697. doi: 10.1210/jc.2018-00387.
 74. Flack KD, Hays HM, Moreland J. The consequences of exercise-induced weight loss on food reinforcement. A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234692. doi: 10.1371/journal.pone.0234692.
 75. Westerterp-Plantenga MS. Effects of extreme environments on food intake in human subjects. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(4):791-8. doi: 10.1017/S002966519900107x.
 76. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1476-82. doi: 10.3945/ajcn.2009.27984.
 77. Chaput JP. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiol Behav*. 2014;134:86-91. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.09.006.
 78. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, et al. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1893-8. doi: 10.1056/NEJM199212313272701.
 79. Dent R, McPherson R, Harper ME. Factors affecting weight loss variability in obesity. *Metabolism*. 2020;113:154388. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154388.