

Factores nutricionales en la obesidad, diabetes y aterosclerosis

F. Grande Covián*

Introducción

Obesidad, diabetes y aterosclerosis, constituyen un problema médico de creciente interés en los países más desarrollados. Aparte de las relaciones que existen entre las alteraciones metabólicas de estos estados patológicos, los tres tienen en común que su patogenia está influida, de manera más o menos evidente, por la dieta.

Obesidad

Se ha dicho que la obesidad es la forma más común de malnutrición en los países prósperos. Su importancia médica se debe a la tendencia de los obesos a padecer una mortalidad elevada, y al aumento en la mortalidad causada por otras enfermedades, cuando éstas coinciden con la obesidad. Tal es el caso de la diabetes. Según los clásicos datos de Marks, la mortalidad de los diabéticos obesos es 3,8 veces superior a la de los diabéticos no obesos. Debe notarse, no obstante, que en los últimos años se ha producido una reacción, según la cual la importancia de la obesidad como causa de mortalidad, habría sido exagerada³².

La obesidad, definida como exceso de grasa corporal, y no solamente como exceso de peso¹⁸, se presenta con notable frecuencia en los países industrializados y la proporción de individuos obesos tiende a aumentar con la edad de la población. Si fijamos los límites normales de la grasa corporal en un 20 por ciento del peso para los varones y en un 25 por ciento para las hembras, encontramos que en Estados Unidos el 40 % de la población es obesa. Si fijamos la cantidad normal de grasa corporal en un 25 % del peso para los varones y un 30 % para las hembras, la proporción de obesos es del 15 %⁵.

El aumento de peso corporal durante la vida adulta es un fenómeno que se manifiesta claramente en los datos de talla y peso de la población americana³⁶.

Las observaciones transversales reflejan el efecto de la mortalidad selectiva, y estos datos deben hacernos pensar que el aumento de peso, puede no estar asociado con un aumento de la mortalidad tan notable como

generalmente se cree. Si los sujetos que ganan peso, y son calificados por tanto de obesos, tienen una mortalidad tan elevada, es difícil comprender que el peso medio de grupos de población en las últimas décadas del período medio de la vida sea más elevado que el de los grupos de individuos varias décadas más jóvenes.

Es necesario señalar también que el paso del tiempo tiende a causar un aumento en la proporción de grasa corporal, aun cuando el peso corporal relativo de los sujetos no haya experimentado apenas variación¹⁸.

Puesto que el ser humano no es una excepción de los principios universales de la termodinámica³¹, es evidente que la obesidad es la consecuencia de la ingestión de energía, en forma de alimentos, en exceso del gasto calórico del sujeto; es decir, el resultado de un balance positivo de energía^{8,11}. Esto no quiere decir que todos los obesos consuman necesariamente dietas de valor calórico elevado. Está bien documentado que algunos obesos pueden mantener su obesidad con una ingestión calórica del orden de 2.200 a 2.400 Kcal/día para los varones, y de 1.800 a 2.000 Kcal/día para las hembras⁶. Algunas mujeres obesas pueden mantener su peso consumiendo dietas de 800 a 1.000 Kcal/día³.

Como señala Garrow¹¹, no existe acuerdo acerca de la causa última de la obesidad. Mientras algunos autores creen que la dieta hipercalórica y la falta de actividad física son la sola causa de la obesidad, otros sostienen que el origen de este trastorno debe buscarse en un defecto metabólico hereditario. Tal es el punto de vista de Astwood, quien en 1962 escribió: "Propongo que la obesidad es una alteración hereditaria debida a un defecto enzimático genéticamente determinado; en otras palabras que los obesos nacen obesos y no es mucho lo que se puede hacer por evitarlo"².

La influencia de factores genéticos en el desarrollo de la obesidad está bien demostrada en algunos roedores pero no así en la especie humana. Los estudios en gemelos indican que las diferencias de peso entre los gemelos univitelinos son menores que las observadas entre gemelos no idénticos y éstas menores a su vez que las observadas entre hermanos no gemelos⁴³. Whiters⁴⁶ ha estudiado el peso de padres e hijos, encontrando una correlación mucho más elevada entre el peso de los padres y los hijos propios, que entre el peso de los padres y los hijos adoptivos. La conclusión más aceptada es que la obesidad tiene un componente genético, cuya influencia está oscurecida por factores ambientales, uno de ellos la alimentación^{33,37}. No obstante, el reciente análisis de Garn demuestra que la hipótesis

* Instituto de Bioquímica y Nutrición. Fundación F. Cuenca Villoro. Departamento de Bioquímica. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

genética es insuficiente para explicar las semejanzas en el grado de obesidad, entre individuos que viven en familia, pero no están genéticamente relacionados ¹⁰.

No es fácil demostrar diferencias metabólicas llamativas entre sujetos obesos y no obesos. Mientras que los efectos de la limitación o privación total de alimentos ha sido objeto de numerosas investigaciones ^{15,29}, el estudio experimental de los efectos de la sobrealimentación ha despertado menos interés ^{21,38}. Los estudios de Sims, Horton y Salans ^{22,42} son una contribución excepcional al conocimiento de este problema.

Los experimentos de estos autores fueron planeados con objeto de producir un aumento de peso equivalente a un 25 % del inicial; lo que fue conseguido en 8 de los 9 sujetos estudiados. Pero la cantidad de grasa depositada quedó muy debajo de la calculada a partir del exceso calórico a que fueron sometidos los sujetos.

En uno de ellos, cuyo peso inicial era de 50 kg, la ganancia de peso fue de 12 kg. La duración del experimento fue de 160 días y, por tanto, la ganancia media fue de 75 g/día. Pero el valor calórico de la dieta consumida excedía en unas 3.000 Kcal/día al gasto energético del sujeto. Así pues, aunque los 75 g de peso ganado hubieran sido solamente grasa, no podrían explicar más que 675 Kcal (es decir $9 \times 75 = 675$). Por tanto, el peso ganado no representa más de un 22 % aproximadamente del exceso calórico de la dieta. El 78 % restante (unas 2.300 Kcal/día) no puede explicarse por el aumento de peso observado. Teóricamente esta cantidad de energía ha debido ser perdida para el organismo, abandonando éste en forma de calor. Puede decirse por tanto que en este caso se ha producido "luxus consumption" del orden de 2.300 Kcal/día.

Los sujetos obesos se caracterizan por la glucemia elevada, y por poseer cifras elevadas de ácidos grasos libres, colesterol y triglicéridos. Estos pacientes muestran también concentración elevada de insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa, disminución de la concentración de hormona de crecimiento y de la respuesta a la administración de insulina. La concentración de cuerpos cetónicos a los 14 días de ayuno se eleva menos en estos sujetos, que en los sujetos normales. Estas manifestaciones se observan en todos los tipos de obesidad y tienden a normalizarse después de la pérdida de peso.

Dichas alteraciones aparecen también en los sujetos sobrealimentados en los experimentos que comentamos, aunque los sujetos no presentaban tendencia alguna a la obesidad al comienzo del experimento y todos volvieron a su peso normal después de haber terminado el período de sobrealimentación. Los sujetos mostraron una elevación de la concentración de insulina y del cociente insulina-glucosa, así como disminución de la respuesta de la hormona de crecimiento a la administración de glucosa.

La "obesidad" experimental producida en estos sujetos se diferenciaba de la obesidad espontánea en dos aspectos: no se produjo un aumento de las células adiposas y, como queda dicho, todos volvieron a su peso habitual sin dificultad. Por esta razón, parece justifico preguntar si el aumento en el número de células adiposas que se encuentra en los obesos, es la causa que hace difícil la reducción de su obesidad. El aumento de la celularidad del tejido adiposo, sobre todo en los obesos cuya obesidad comienza en la primera época de la vida, como es sabido, es objeto de considerable atención en la actualidad; pero es cuestión de la que no debemos ocuparnos en este trabajo.

Más importante para nuestra finalidad es señalar que los resultados obtenidos indican que los cambios metabólicos son secundarios a la sobrealimentación y no impiden el retorno al peso normal. Esto, como señala Garrow ¹¹, hace muy difícil la identificación de la llamada "obesidad metabólica".

El otro aspecto importante de los experimentos es la demostración de "luxus consumption" en los sujetos sobrealimentados. El concepto de "luxus consumption" popularizado por los autores alemanes al comienzo de siglo ^{13,14}, parece haber sido resucitado en la literatura reciente. En la imposibilidad de revisar aquí esta literatura debo limitarme a señalar el hecho, bien conocido, que es posible alimentar a sujetos normales o delgados con dietas de valor calórico muy superior al de sus necesidades sin producir el aumento de peso esperado ^{21,38}. Parece pues bien establecido que estos sujetos son capaces de eliminar el exceso de energía recibido con la alimentación en forma de calor, en vez de almacenarla en el organismo en forma de grasa. Es posible pensar que el obeso es incapaz de liberarse del exceso de energía y se ve forzado a almacenarla como grasa. De aquí el interés actual por medir la respuesta "calorigénica" a la alimentación en los obesos.

Hace más de 50 años se señaló que los obesos muestran una reducción de la acción dinámico-específica de las proteínas ⁴⁴. Recientemente, Kaplan y Leveille ²⁴ han estudiado la respuesta calorigénica a una comida rica en proteínas en mujeres con historia de obesidad iniciada en la infancia, y obesas en el momento del estudio. Estas mujeres, cuyo peso medio era de 94,2 kg fueron comparadas con otras sin historia de obesidad, cuyo peso era por término medio 57,7 kg. No se observó diferencia en el metabolismo basal de los dos grupos, pero la elevación del consumo de oxígeno, consecutivo a la administración de una dieta semisintética rica en proteínas (823 Kcal en total, de las cuales 644 eran proporcionadas por proteínas), fue significativamente menor ($p < 0,05$) en las mujeres obesas. Las mujeres obesas mostraban una cifra basal de insulina más elevada que las no obesas, así como una cifra más elevada de triglicéridos.

Estas observaciones indican una posible diferencia entre los sujetos obesos y no obesos, en cuanto a su capacidad para desembarazarse del exceso de energía contenido en la dieta; pero no conocemos el mecanismo del fenómeno, ni sabemos si es cuantitativamente suficiente para explicar la acumulación de grasa en los obesos que consumen dietas de bajo valor calórico. Es, en todo caso, uno de los aspectos de la obesidad que atrae más atención en estos momentos. Medidas más precisas, si es posible por calorimetría directa, son indudablemente necesarias para resolver esta cuestión.

El último aspecto que deseo comentar se refiere al papel de la dieta en la reducción de peso del obeso. La extensa literatura sobre esta cuestión indica, sin lugar a duda, que las dietas hipocalóricas o el ayuno absoluto son capaces de reducir el peso y el contenido de grasa corporal de los obesos. El problema está en que dichos sujetos vuelven a ganar peso con gran facilidad aún con dietas de valor calórico relativamente bajo. El efecto de las dietas hipocalóricas no depende de la composición de las mismas, a pesar de lo que se dice en la literatura. Algunos autores ponen de relieve los errores de ciertos experimentos comúnmente citados como prueba de la superioridad de las dietas ricas en grasa en la reducción de la obesidad ^{16,47}.

Diabetes

Se sospecha, desde hace mucho, que el riesgo de padecer diabetes es afectado por factores nutricionales, pero los datos que poseemos son poco convincentes, aunque no hay duda acerca de la relación entre la incidencia de diabetes y los cambios en la dieta habitual observados en ciertas poblaciones ⁴⁵.

El factor nutricional más estrechamente asociado con la diabetes del adulto es la duración e intensidad de la obesidad. Gerritsen y Dulin ¹² obtuvieron una marcada reducción de la incidencia de diabetes en hamsters que muestran tendencia a padecer esta enfermedad, mediante la limitación de la dieta.

La revisión realizada por West ⁴⁵ indica que el factor dietético más importante, en el desarrollo de la diabetes, es el consumo elevado de energía, con independencia de la clase de alimentos de los que las calorías se deriven. La reducción de la ingestión calórica, con objeto de mantener el peso del sujeto a un nivel "normal", se considera hoy como la medida fundamental en el tratamiento dietético de la enfermedad, al tiempo que se da menor importancia a la rígida restricción de los hidratos de carbono de la dieta ⁴.

La influencia de la ingestión calórica elevada sobre la incidencia de la diabetes se demuestra en el estudio de Nishizawa y cols. ³⁹ en profesionales de lucha japonesa ("Sumo"). Estos individuos comienzan su entrenamiento antes de los 20 años y consumen dietas de un valor calórico superior a las 5.000 Kcal/día, en comparación con la dieta media japonesa de 2.279 Kcal/día. El peso relativo de estos luchadores, calculado por mí utilizando las tablas de Davenport ³⁰ era de 148 %, mientras que el de un grupo de jóvenes japoneses de la misma edad era de 98 %. El espesor de los pliegues cutáneos del brazo de los luchadores era por término medio de 13,3 mm frente a 8,1 mm para los no luchadores. El contenido de grasa calculado por los autores japoneses, era de 20,3 % para los luchadores, comparado con un valor medio de 11,7 % para los jóvenes japoneses no participantes en actividades atléticas. La prevalencia de diabetes en el grupo de luchadores era de 5,2 % comparado con un 0,6 % para la población masculina japonesa de la misma edad (21 años). Esta elevada frecuencia de diabetes confirma un estudio anterior, citado por los autores, en el que se encontró una incidencia de diabetes de 6,4 % en 557 luchadores. Los luchadores muestran también cifras más elevadas de triglicéridos y ácido úrico que los no luchadores, pero la colesterolemia y la glucemia no estaban significativamente elevadas.

Los autores del trabajo concluyen que la obesidad, la hiperlipemia y la mayor frecuencia de diabetes de los luchadores son la consecuencia del consumo continuado de una dieta hipercalórica y, quizá en parte, del ritmo de las comidas (2 al día).

No poseemos pruebas evidentes de la asociación entre diabetes y carencias nutricionales específicas. Desde hace años, se ha propuesto, sin embargo, que la deficiencia dietética de cromo puede estar relacionada con una alteración del metabolismo hidrocarbonado caracterizada por disminución de la tolerancia a la glucosa ³⁴. El papel esencial del cromo en la nutrición de la rata ha sido demostrado. En este animal, la privación de cromo da lugar al desarrollo de un cuadro caracterizado por glucosuria, disminución de la velocidad de crecimiento, acortamiento de la duración de la vida, elevación del nivel de colesterol del plasma, ateromas en la aorta y opacidad corneal. Las necesidades de cro-

mo de la rata se cifran en una parte por 10 millones de peso de la dieta; pero las necesidades del ser humano no han sido determinadas ^{1,34}.

Los intentos para demostrar un efecto del cromo sobre la tolerancia a la glucosa en la diabetes humana han dado resultados contradictorios ³⁴. Sin embargo, el posible papel del cromo en el metabolismo hidrocarbonado ha encontrado un nuevo apoyo en la reciente identificación del llamado "Factor de la Tolerancia a la Glucosa" (GTF). Esta sustancia, obtenida de la levadura de cerveza, es un complejo de Cr hexavalente con dos moléculas de ácido nicotínico y varios aminoácidos ³⁵. Ha podido demostrarse que el GTF es capaz de potenciar los efectos de la insulina sobre el tejido adiposo de la rata incubado in vitro. La adición de GTF al medio de incubación del tejido adiposo de ratas sometidas a la carencia de Cr, potencia el efecto de la insulina sobre: 1) la captación de glucosa, 2) la oxidación de glucosa a CO₂ y 3) la incorporación de los átomos de carbono de la glucosa en los triglicéridos. La velocidad de incorporación del acetato marcado en los ácidos grasos, que no depende de la presencia de insulina, no es estimulada por el GTF ¹. Varios estudios referidos en el trabajo de Anderson y Mertz ¹, indican que la administración de GTF de la levadura de cerveza, en proporción equivalente a 4 microgramos de Cr por día, a sujetos con tolerancia anormal a la glucosa, mejora dicha tolerancia, causa una reducción en la glucemia en ayunas y una ligera disminución de la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos, tanto en las mujeres hiperglucémicas, como en las normoglucémicas.

Se ha propuesto que los sujetos normales son capaces de producir GTF a partir del cromo contenido en la dieta. La pérdida de esta capacidad puede dar lugar a que el sujeto dependa enteramente del aporte dietético de GTF. El organismo de tales sujetos no es capaz de regular la concentración de GTF y, por tanto, las necesidades de insulina de individuos diabéticos incapaces de producir GTF por sí mismos dependerían del contenido en GTF de la dieta. Se cree que esta hipótesis, podría explicar el comportamiento de los diabéticos inestables que muestran cambios en sus necesidades de insulina.

Los ratones genéticamente diabéticos responden a la administración de GTF, pero no a la de cromo, con una mejoría de la tolerancia a la glucosa. Así pues, tanto el diabético humano, como el ratón diabético, experimentan una mejoría de su diabetes cuando reciben GTF, pero no siempre cuando recibe cromo ¹.

Es imposible decidir acerca de la importancia del cromo y el factor de la tolerancia a la glucosa en la génesis de la diabetes humana. Menciono aquí estos datos como ejemplo de un posible papel de la dieta en el desarrollo de esta enfermedad, cuya importancia no podrá ser evaluada hasta que poseamos nuevos datos. En todo caso, es importante señalar que la tendencia a consumir alimentos que han sufrido transformaciones industriales cada vez más extensas, puede ser causa de una deficiencia de cromo y que ésta, a su vez, puede tener alguna relación con el problema de la diabetes.

Aterosclerosis

El papel de la dieta en el desarrollo de la aterosclerosis es objeto de viva controversia en la actualidad ^{9,41}, pero las extensas investigaciones realizadas en los últimos 30 años han puesto de relieve dos hechos que parecen sólidamente establecidos ¹⁷.

1. La probabilidad estadística de padecer infarto de miocardio aumenta con la concentración de colesterol del plasma sanguíneo ²⁶.

2. Es posible modificar la concentración de colesterol en sujetos metabólicamente normales mediante cambios en la composición de ácidos grasos y el contenido de colesterol de la dieta ^{25, 28}.

Hace años que Anistchkow produjo aterosclerosis en conejos alimentados con dietas ricas en grasa y colesterol. Desde entonces, ha podido demostrarse que no hay especie animal inmune a la aterosclerosis experimental; y todas las especies hasta ahora examinadas, desarrollan lesiones ateroscleróticas cuando son sometidas al consumo de dietas capaces de elevar la concentración de colesterol, aunque no tengan colesterol añadido ¹⁷. Estos estudios demuestran pues que una elevación de la concentración de colesterol, y más específicamente del colesterol transportado por la lipoproteína beta, va seguida del desarrollo de aterosclerosis, pero no demuestran que este sea el mecanismo de producción de aterosclerosis espontánea de la especie humana.

La relación entre dieta y aterosclerosis en la especie humana se ha establecido en dos grupos de observaciones:

1. Observaciones en poblaciones sometidas a cambios en la dieta habitual.

2. Estudios epidemiológicos.

Las observaciones realizadas en los países escandinavos durante la última guerra mundial indican una reducción de la incidencia, la mortalidad y la gravedad de las lesiones ateroscleróticas observadas en la autopsia, que se ha atribuido a los cambios en la dieta y, particularmente, al descenso en el consumo de grasas ¹⁷.

Los estudios epidemiológicos, por otra parte, han demostrado una relación entre consumo de grasa saturada, nivel de colesterol y mortalidad coronaria, en poblaciones con hábitos dietéticos diferentes ²⁷. Por otra parte, estudios longitudinales en grupos de población en distintos países han demostrado que la aparición de nuevos casos de infarto coronario y la mortalidad coronaria muestran una correlación significativa con el consumo de grasa saturada y con la cifra media de colesterol ²⁵. El estudio reciente realizado en Bélgica muestra una notable diferencia en mortalidad coronaria entre el Norte y el Sur del país, que se ha atribuido principalmente a la diferencia entre la naturaleza de la grasa de la dieta consumida ²³.

Es evidente, por otro lado, que la dieta no es más que uno de los múltiples factores que influyen sobre el desarrollo de la aterosclerosis. La importancia de la dieta estriba en la posibilidad de modificarla y, por tanto, en la posibilidad de emplearla en la prevención de la enfermedad.

Los experimentos profilácticos realizados hasta el presente, tanto los de prevención primaria, como los de prevención secundaria, han dado resultados que me atrevería a calificar de alentadores; pero no definitivos ⁴⁰. En otras palabras, la reducción de la grasa total de la dieta y el aumento de la proporción de grasas poliinsaturadas con reducción del contenido de colesterol, han producido descensos de la concentración de colesterol y disminución de la incidencia y mortalidad coronaria que ha alcanzado significación estadística; pero, en ningún caso, se han obtenido resultados que puedan compararse con las diferencias que existen entre poblaciones que habitualmente subsisten con dietas de muy distinta composición. Es posible que el problema dependa, aparte de la existencia de otros factores

de riesgo, de la edad de los sujetos objeto de los experimentos. Se cree en la actualidad que el papel preventivo de la dieta será más eficaz cuanto más temprano se establezcan las modificaciones dietéticas y, en este sentido, se considera actualmente que el problema de la prevención de la aterosclerosis es un problema pediátrico ¹⁹.

Casi no es necesario añadir que la aterosclerosis se encuentra relacionada con la obesidad y la diabetes. Por lo que a la obesidad se refiere, su influencia sobre el desarrollo de la aterosclerosis parece ser limitada excepto en casos extremos de obesidad. En el estudio de 7 países, Keys y cols. han observado que si se elimina la contribución del nivel de colesterol y la presión arterial, el papel de la obesidad como factor de riesgo se encuentra en el límite de la significación estadística ²⁵.

La asociación entre diabetes y aterosclerosis, en cambio es más evidente. Baste recordar que en Estados Unidos las complicaciones cardiovasculares son la causa de un 75 % de las muertes de los enfermos diabéticos ⁷. La frecuencia de complicaciones cardiovasculares en la diabetes se ha atribuido a las alteraciones del metabolismo de los lípidos que en ella ocurren. No obstante, según se desprende de la revisión de este problema que he realizado recientemente, las alteraciones del metabolismo de los lípidos en los enfermos diabéticos con manifestaciones ateroscleróticas parecen ser más marcadas que las que se observan en diabéticos sin complicaciones vasculares ateroscleróticas ²⁰.

Conclusión

Las tres alteraciones que nos ocupan tienen indudablemente relación con factores nutricionales y poseen rasgos comunes en cuanto a los trastornos metabólicos que las caracterizan. La elevación de la glucemia y las cifras basales de insulina, la disminución de la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y las anormalidades del metabolismo de los lípidos (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) son alteraciones que, con mayor o menor frecuencia, se encuentran en ellas. A pesar de la enorme cantidad de datos que poseemos en la actualidad no es posible deslindar claramente el papel de la dieta en la génesis de dichos trastornos. Espero que los datos que he tratado de analizar sirvan, al menos, para una idea de la situación actual del problema.

Bibliografía

1. Anderson RA, Mertz W. *Glucose tolerance factor: an essential dietary agent*. Trends in Biochem Sci. 2, 277, 1977.
2. Astwood EB. *The heritage of corpulence*. Endocrinology 71, 337, 1962.
3. Barnard DL, Ford J, Garnett ES, Mardell RJ, Whyman AE. *Changes in body composition produced by total starvation and refeeding*. Metabolism 18, 564, 1969.
4. Bierman EL, Nelson R. *Carbohydrates, diabetes and blood lipids*. World Rev Nutrition Diet. 22, 280, 1975.
5. Buskirk ER. *Obesity: a brief overview with emphasis on exercise*. Federation Proc. 33, 1, 948, 1974.

6. Buskirk ER, Thomson RH, Lutwak L, Whedon GD. *Energy balance of obese patients during weight reduction: influence of diet restriction and exercise*. New York Acad Sci. 110, 918, 1963.
7. Carmena R, Grande F. *Alteraciones del metabolismo de los lípidos en la diabetes*. Rev Clin Esp. 108, 85, 1968.
8. Danowsky TS, Nolan S, Stephan T. *Obesity*. World Rev Nutrition Diet. 22, 270, 1975.
9. Editorial. *In the melting Pot*. Lancet 11, 1.061, 1977.
10. Garn SM, Bailey SM, Higgins ITT. *Fatness similarities in adopted pairs*. Am J Clin Nutrition 29, 1.067, 1976.
11. Garrow JS. *Energy balance and obesity in man*. Amsterdam North Holland Publishing Co. 1974.
12. Gerritsen GC, Dulin WE. *Effect of diet restriction on onset of development of diabetes in chinese hamsters*. Diabetologia 10, 559, 1974.
13. Grafe E. *Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr (Hunger, Uterernahrung, Ueberernahrung)*. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. p. 212. A. Bethe y G. Bergman editores. Vol 5. Berlin. Springer. 1928.
14. Grafe E, Graham D. *Ueber die Anpassungsfähigkeit des tierischen Organismus an überreichliche Nahrungszufuhr*. Ztschrift F Physiol Chem. (Hoppe Seyler) 73, 1, 1911.
15. Grande F. *Man under calorie deficiency*. Section 4: *Adaptation to Environment*. Handbood of Physiology. p. 911. American Physiological Society. Washington, D. C. 1964.
16. Grande F. *Energy balance and body composition changes: a critical study of three recent publications*. Annals Int Med. 68, 437, 1968.
17. Grande F. *Diet and atherosclerosis*. South African Med J. 48, 1.660, 1974.
18. Grande F. *Assessment of body fat*. En "Obesity in perspective". p. 189. Editado por Bray GA. Department of Heath Education and Welfare. Washington. 1975.
19. Grande F. *La alimentación infantil como factor de riesgo*. Simposio de Toxicología Pediátrica. Barcelona. 1976.
20. Grande F. *El metabolismo de las grasas en la diabetes*. VI. Jornadas Diabetológicas. Madrid. 1978.
21. Gulick A. *A study of weight regulation in the adult human body during over-nutrition*. Amer J Physiol. 60, 371, 1922.
22. Horton ES, Danforth E, Sims EAH, Salans LB. *Endocrine and metabolic alterations in spontaneous and experimental obesity*. En "Obesity in Perspective". p. 323. Editado por Bray GA. Department of Health Education and Welfare. Washington. 1975.
23. Joosens JV y cols. *The pattern of food and mortality in Belgium*. Lancet 1, 1.069, 1977.
24. Kaplan ML, Leveille GA. *Calorigenic response in obese and non obese women*. Am J Clin Nutrition 29, 1.108, 1976.
25. Keys A. *Coronary heart disease in 7 countries*. Circulation 41, 1, 1970.
26. Keys A. *The diet and plasma lipids in the etiology of coronary heart disease*. En "Coronary heart disease". p. 59. Editado por Russek y Zohman. Lippincott. Filadelfia. 1971.
27. Keys A. *Coronary heart disease: the global picture*. Atherosclerosis 22, 149, 1975.
28. Keys A, Anderson JT, Grande F. *Serum cholesterol responses to the diet (I, II, III and IV)*. Metabolism 14, 747, 759, 766, 776, 1965.
29. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. *The biology of human starvation*. Minn. University of Minnesota Press. Minneapolis. 1950.
30. Keys A, Grande F. *Body weight, body composition and calorie status*. En "Modern nutrition in health and disease 5.ª ed. Editado por Goodhart RS y Shils ME. Lea et Febiger. Filadelfia. 1973.
31. Lehninger AL. *Bioenergetics*. p. 7. W. A. Benjamin Inc. New York. 1965.
32. Mann GV. *Obesity: the nutrition spook*. Am J Pub Health 61, 1.491, 1971.
33. Mann GV. *The influence of obesity on health*. N Eng J Med. 291, 178 y 226, 1974.
34. Mertz W. *Chromium: ocurrence and function in biological systems*. Physiol Rev. 49, 163, 1969.
35. Mertz W. *Effects and metabolism of glucose tolerance factor*. En "Present knowledge in nutrition". 4.ª ed. p. 365. The Nutrition Foundation. New York. 1976.
36. National Center for Health Statistics. *Weight by height and age of adults*. Department of health and Education and Welfare. Washington D. C. 1966.
37. Nell JF. *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by progress*. Am J Human Gent 14, 353, 1962.
38. Neuman RO. *Experimentelle Beitrage zur Lehre von den taglichen Nahrungsbedarf des Menschen unter besonderer Berucksichtigung der notwendigen Eiweissmenge*. Arch Hyg 45, 1, 1902.
39. Nishizawa T, Akaoka I, Nishida Y, Kawaguchi Y, Hayoshi E, Yoshimura T. *Some factors related to obesity in the Japanese sumo wrestler*. Am J Clin Nutrition. 29, 1.167, 1976.
40. Norum KR. *Some present concepts concerning diet and prevention of coronary heart disease*. Nut and Metab 22, 1, 1978.
41. Rivers J. *The lipid hypothesis: orthodoxy by default*. Nature 270, 2, 1977.
42. Sims EAH, Horton ES, Salans LB. *Inducible metabolic abnormalities during development of obesity*. Ann Rev Med. 22, 235, 1971.
43. von Verschuer O, II. *Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologische Grundlagen*. Ergeb Inn Med Kinderhaillk. 31, 35, 1927.
44. Wang CC Strouse S. *Studies on the metabolism of obesity. III. The specific dynamic action of food*. Arch Int Med. 34, 573, 1924.
45. West KM. *Prevention and therapy of diabetes mellitus*. En: "Present knowledge in nutrition". p. 356. The Nutrition Foundation. New York. 1976.
46. Whitters RFJ. *Problems in the genetic of human obesity*. Eugenics Rev. 56, 81, 1964.
47. Yang MU, van Itallie TB. *Composition of weight loss during short-term weight reduction*. J Clin Invest. 58, 722, 1976.