

Nutrigenómica y obesidad

A. Palou, ML. Bonet, C. Picó, AM. Rodríguez

Laboratori de Biologia Molecular, Nutrició i Biotecnologia. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca

Correspondencia:

A. Palou

Laboratori de Biologia Molecular, Nutrició i Biotecnologia

Universitat de les Illes Balears

Crta Valldemossa Km 7,5

07122 Palma de Mallorca

(andreu.palou@uib.es)

Resumen

La obesidad es un desorden multifactorial al que contribuyen múltiples factores genéticos y ambientales, los nutrientes en particular, así como la interacción entre ellos. El conocimiento creciente de los genes y moléculas implicados en su desarrollo permite entrever nuevas estrategias potencialmente útiles para la prevención y/o tratamiento de la obesidad humana. En este sentido, la Nutrigenómica - que supone una nueva aproximación a la investigación en nutrición que combina la aplicación de las poderosas tecnologías de la genómica funcional, la bioinformática y la biología molecular, junto con técnicas epidemiológicas, bioquímicas y nutricionales más tradicionales - puede orientar el diseño e implementación de nuevos alimentos funcionales para el control de la obesidad basados en el conocimiento de la bioactividad específica y el impacto de determinados nutrientes sobre el sistema de control del peso corporal de los mamíferos, así como sus mecanismos de acción.

Palabras clave: Nutrición. Genes. Alimentos funcionales. Ingesta. Gasto energético.

Introducción

La acumulación en exceso de depósitos de grasa en un organismo resulta de un desequilibrio, sostenido en el tiempo, entre la ingesta y el gasto energético^{1,2}.

Las interacciones entre genes y sus productos funcionales con los nutrientes parecen muy importantes en el desarrollo de la obesidad^{3,4}, y en varias otras patologías multifactoriales, incluidas las de mayor prevalencia: enfermedades cardiovasculares, cáncer o diabetes. En la década pasada, las perspectivas de su investigación han experimentado un cambio importante, en base al enorme desarrollo de las ciencias biológicas. Así, la Nutrigenómica supone una nueva aproximación de las investigaciones en nutrición, que aúna la aplicación de las poderosas tecnologías de la genómica funcional (transcriptómica, proteómica, metabolómica), junto a la bioinformática y la biología molecular, con técnicas epidemiológicas, nutricionales y bioquímicas clásicamente establecidas⁴. Entre sus objetivos esenciales está el determinar los efectos y mecanismos por los cuales la alimentación, sus componentes individuales y combinaciones

Summary

Obesity is a multifactorial disorder affected by multiple genetic and environmental factors, in particular nutrients, and their interrelationships. Increasing knowledge of the genes and molecules involved in the development of obesity is paving the way for new methods of obesity control. In this sense, Nutrigenomics - which represents a new approach in nutrition research that joins the application of powerful functional genomics technologies, bioinformatics and molecular biology with more traditional methodologies - may orientate the design and development of new functional foods for obesity, based on the scientific knowledge of the impact of specific nutrients on the mammalian body weight control system and their mechanisms of action.

Key words: Nutrition. Genes. Functional foods. Food intake. Energy expenditure.

de ellos regulan los procesos metabólicos dentro de las células y tejidos del organismo⁴, así como las aplicaciones de estos nuevos conocimientos⁴. Los nuevos instrumentos científicos permiten que la ciencia de la Nutrición pueda aproximarse mejor a la respuesta de preguntas como:

¿Qué componentes de la dieta tienen importantes efectos beneficiosos para la salud? ¿Cómo, dónde y cuándo ejercen estos efectos? ¿Pueden algunos de estos mismos componentes tener también efectos adversos? ¿En qué cantidad, en qué forma y en qué combinaciones son más efectivos? ¿Qué necesidad tenemos de comer tales componentes para prevenir el desarrollo de determinadas enfermedades (enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, obesidad, etc.), alcanzando un máximo de prevención con un riesgo mínimo? ¿Cómo varían las exigencias dietéticas según las características genéticas, edad, género y modo de vida?

Una recién creada Organización Europea de Nutrigenómica (European Nutrigenomics Organization, NuGO)⁵ ha afrontado recientemente el desafío ambicioso de traducir los datos de la Nutrigenómica a la práctica, en forma de predicciones precisas

de los efectos beneficiosos o adversos para la salud de los componentes de la dieta.

En este artículo, revisaremos los fundamentos sobre los cuales puede basarse la aproximación nutrigenómica a la obesidad, es decir, el conocimiento de los procesos básicos que constituyen el sistema regulador del peso corporal y de cómo los componentes y pautas alimentarias inciden sobre ellos. Por razones expositivas, hemos agrupado estos procesos diana en dos categorías principales (revisado en^{2,6}): a. control de la ingesta, y b. control de la eficiencia energética.

Para la comprensión al nivel molecular del sistema de regulación del peso corporal han sido decisivos el clonado y caracterización de mutaciones naturales puntuales que producen obesidad en roedores (ob, db, fa, Ay, fat, tub, mg, OLEFT, Little, fld) y el análisis de numerosos modelos animales portadores de mutaciones génicas dirigidas que resultan en un fenotipo obeso o delgado (revisado en^{7,8}).

Bases del control de la ingesta

El número de comidas por día y los ritmos de alimentación pueden variar ampliamente según la disponibilidad y tipo de comida, oportunidad, situación social, estilo de vida u otras condiciones, y, sin embargo, la mayoría de personas mantienen estable, a largo plazo, su peso corporal. Probablemente el control de la ingesta se puede describir mejor considerando, separadamente, dos sistemas de regulación, a corto y a largo plazo, si bien las señales de adiposidad - proporcionales al tamaño de reservas grasas (control a largo plazo)- funcionan, al menos en parte, modulando la efectividad de las señales de saciedad (que regulan el tamaño y la duración de las comidas individuales a corto plazo), y la integración de ambos tipos de señales conecta la regulación a corto y a largo plazo de la ingesta (véase⁹).

Insulina, leptina y grelina

La insulina y la leptina se han propuesto como "señales de adiposidad" para el control central y a largo plazo del peso corporal. Los cambios en los niveles plasmáticos de leptina y/o de insulina reflejarían cambios en el estado energético y la adiposidad, frente a los cuales, el sistema nervioso central (SNC) responde ajustando la ingesta para restablecer el tamaño de los depósitos grasos. La grelina, por su parte, podría ejercer un papel estimulando el inicio de la ingesta. Otras diversas hormonas y nutrientes reguladores interactúan en este sistema, que se esquematiza en la Figura 1.

Insulina

La insulina fue propuesta por Woods, *et al.*¹⁰ como un regulador a largo plazo de la ingesta, el balance energético y la adiposidad corporal. La secreción de insulina por las células β en respuesta a la ingesta es un efecto coordinado, resultado de la activación parasimpática que enerva el páncreas, el efecto directo de nutrientes, especialmente glucosa y aminoácidos, y la estimulación de hormonas incretinas como el polipéptido insulino dependiente de glucosa (GIP) y el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1)¹¹.

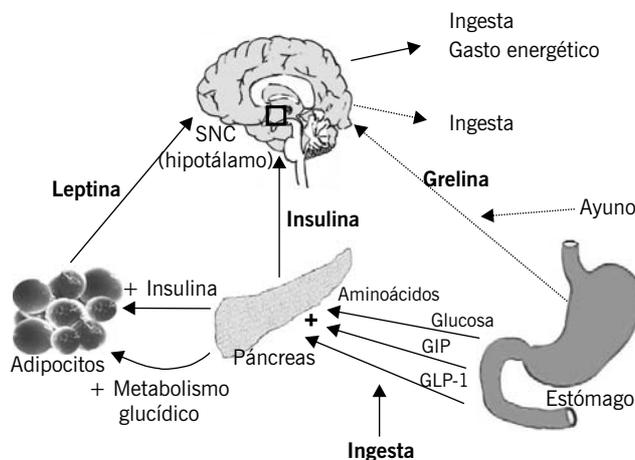
En general, los individuos obesos secretan más insulina en respuesta a una determinada dosis de glucosa que los no obesos, y los niveles circulantes de insulina en un periodo de 24

horas son proporcionales al contenido de grasa corporal y a la ingesta reciente de carbohidratos y proteínas¹². Por otra parte, la estimulación eficiente de la secreción de insulina por glucosa requiere niveles elevados de ácidos grasos circulantes, cuyos efectos dependen de la longitud de la cadena y del grado de insaturación¹³.

La administración central de insulina determina una reducción de la ingesta y del peso corporal proporcional a la dosis y reduce la hiperfagia en modelos animales de diabetes, mientras que la administración central de anticuerpos antiinsulina provoca un aumento de la ingesta y una ganancia de peso^{14,15}. Los efectos anorexígenos de la insulina implican interacciones con diversos neuropéptidos hipotalámicos que forman parte del sistema leptínico de regulación del comportamiento alimentario, incluyendo el neuropéptido Y (NPY) y ligandos de las melanocortinas y sus receptores (véase¹⁵). La insulina, además de inhibir la ingesta, también incrementa centralmente la actividad simpática y el gasto energético (véase¹⁵).

Diferentes resultados en modelos genéticos alterados apoyan la implicación directa del sistema de la insulina en el control de la homeostasia energética (véase⁷), y existen numerosas evidencias experimentales que muestran que la insulina limita la ingesta (en parte por sí misma y en parte estimulando la producción de leptina por el tejido adiposo, véase más adelante) y que, a largo plazo, la secreción de insulina contribuye a la

Figura 1. Vías y señales implicadas en la regulación central de la ingesta y la homeostasia energética



La insulina y la leptina son las principales señales reguladoras del balance energético a largo plazo. Ambas hormonas actúan a nivel central inhibiendo la ingesta, y activando el gasto energético (probablemente por activación del sistema nervioso simpático) (líneas continuas). La insulina es secretada por las células pancreáticas β en respuesta a nutrientes circulantes (glucosa y aminoácidos) y a hormonas incretinas, polipéptido insulino dependiente de glucosa (GIP) y péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), que se liberan en respuesta a la ingesta de alimento. La insulina puede activar la producción de leptina por el tejido adiposo, aunque probablemente su efecto es indirecto, estimulando el metabolismo de la glucosa. Otros nutrientes de la dieta (grasa, fructosa) no estimulan la secreción de insulina, y por tanto no incrementan la producción de leptina. Por otra parte, la grelina, cuyos niveles circulantes aumentan en condiciones de ayuno, también podría ejercer un papel en la regulación a corto y a largo plazo del comportamiento alimentario, en concreto desencadenando el inicio de la ingesta (líneas discontinuas). Los efectos orexígenos de la grelina parecen ser opuestos y competitivos con los efectos anorexígenos de la leptina, y mediados (al menos en parte) por la estimulación de neuronas en el hipotálamo.

señalización de la energía ingerida y de la adiposidad corporal. Sin embargo, la interpretación del papel de la insulina se complica por el carácter dual de esta hormona que, por una parte, controla a la baja el tamaño de la ingesta y, por otra, tiene efectos periféricos anabólicos y es crítica para el aprovechamiento y almacenamiento de los nutrientes ingeridos (incrementa la síntesis de lípidos y su almacenamiento) (véase⁸).

En conjunto, una menor secreción de insulina podría contribuir a la hiperfagia y la obesidad en animales y en humanos consumidores de dietas con elevado contenido lipídico, las cuales no estimulan directamente la secreción de insulina^{8,16}.

Leptina

La leptina, producto del gen *lep*, es una hormona producida mayoritariamente (aunque no de forma exclusiva) por el tejido adiposo, que juega un papel central en la regulación del balance energético, inhibiendo la ingesta e incrementando el gasto energético¹⁷. La leptina circula en sangre a concentración bastante proporcional al tamaño de las reservas grasas, atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un sistema saturable, y ejerce la mayor parte de sus efectos sobre el balance energético a nivel central, subsiguientes a la interacción de la hormona con receptores presentes en neuronas hipotalámicas y de otras regiones del cerebro¹⁸. El receptor de la leptina (del que se conocen diferentes isoformas) se expresa también en tejidos periféricos, incluyendo el páncreas, tracto gastrointestinal, o el tejido adiposo blanco y marrón, sobre los que la hormona tiene efectos directos. La activación de los receptores de leptina altera la expresión génica, al propiciar la fosforilación activante de factores de transcripción de la familia STAT (*signal transducers and activators of transcription*)¹⁹.

Los animales con defectos en la vía de la leptina, ya sea porque no producen hormona funcional (ratones *ob/ob*)¹⁷ o porque expresan formas defectivas de su receptor (ratones *db/db* y ratas *fa/fa*), se caracterizan por hiperfagia y obesidad masiva de aparición temprana, además de padecer diabetes, hipotermia e infertilidad. En humanos, defectos congénitos en la vía de la leptina (ausencia de leptina o de su receptor) también se asocian a una obesidad mórbida de aparición temprana²⁰⁻²². Sin embargo, esta situación es la causa de muy pocos casos de obesidad humana. Al contrario, lo habitual es que los individuos obesos tengan niveles más elevados de leptina circulante, ya que tienen más tejido adiposo, y que desarrollen una resistencia a sus efectos. La resistencia a la leptina podría deberse a defectos en el sistema que la transporta al SNC o bien en las vías de transducción post-receptor de la leptina. El impacto biológico de la leptina parece más pronunciado a niveles circulantes bajos, y así la leptina podría actuar como un regulador fisiológico de la ingesta a largo plazo, particularmente en situaciones de déficit energético, así como en la señalización del estado nutricional en una situación de ayuno²³.

Aunque el tejido adiposo es la fuente principal, la leptina también es producida por otros tejidos, incluyendo la placenta²⁴, el epitelio mamario²⁵, y el estómago^{26,27}. La consideración inicial de la leptina se ha extendido a una perspectiva neuroendocrina más amplia, con efectos tanto centrales como periféricos, y esencial no tan sólo para la regulación de la homeostasia energética, sino también para otras muchas funciones, algunas de ellas muy dependientes del estado energético del organismo, como la función reproductora o la inmunológica.

Regulación de la producción de leptina

La glucosa y la insulina estimulan la producción y secreción de leptina^{28,29}. El incremento del metabolismo de la glucosa mediado por la insulina, más que la insulina per se, podría ser el responsable de la estimulación de la producción y secreción de leptina, con implicación de la vía de las hexosaminas, ya que la expresión de leptina *in vivo* e *in vitro* resulta inducida por el producto final de esta vía, la UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc), y por las condiciones que determinan un aumento de los niveles intracelulares de UDP-GlcNAc^{30,31}, que generalmente reflejan un estado nutricional óptimo de la célula.

Los niveles circulantes de leptina descienden (independientemente de cambios en el contenido corporal de grasa) durante cortos periodos de ayuno o durante una restricción dietética, y aumentan después de una re-alimentación o por una sobreingesta (revisado en⁹). Dichos descensos agudos en la producción de leptina en respuesta a un déficit energético protegerían el balance energético ya desde antes de que los depósitos grasos se viesen significativamente mermados.

Aunque hay una considerable variabilidad, las mujeres tienen, sistemáticamente, un contenido de leptina en sangre más elevado que los hombres³² y unos niveles más elevados de ARNm de leptina en el tejido adiposo^{33,34}. Las hormonas sexuales -activación de la expresión de leptina por estradiol³⁵ e inhibición por testosterona³⁶- pueden contribuir, al menos en parte, a dicha diferencia entre géneros, aunque hay datos controvertidos.

El impacto de la composición de la dieta sobre la expresión de leptina ha sido poco estudiado. El consumo de dietas ricas en grasa (que inducen una menor secreción de insulina) se ha relacionado con menores niveles circulantes de leptina¹². Por otro lado, dado que la respuesta insulínica y leptínica es menor con fructosa que con glucosa, se ha especulado que el consumo de bebidas o dietas con alto porcentaje de energía derivada de la fructosa podría favorecer la sobreingesta energética y la obesidad³⁷. Sin embargo, hay pocos resultados precisos sobre el control específico de la leptinemia por nutrientes o componentes alimentarios.

Efectos centrales de la leptina

Los sistemas neuronales sensibles a la leptina mejor conocidos arrancan del núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo, donde se localizan somas de neuronas ricas en el receptor de leptina. Un subgrupo de estas neuronas coexpresan dos neuropéptidos anorexígenos, de efectos catabólicos: la hormona estimulante de los melanocitos α (α MSH) y el transcrito relacionado con anfetamina y cocaína (CART). Otro subgrupo de neuronas del ARC coexpresan dos neuropéptidos orexígenos, de efectos anabólicos, el NPY y la proteína relacionada con agouti (AGRP). Los dos subgrupos de neuronas envían proyecciones (axones) a otros núcleos hipotalámicos implicados en el control del balance energético, entre ellos el núcleo paraventricular (NPV) y el área hipotalámica lateral (LHA), y los dos responden a la leptina, pero de manera opuesta: la leptina activa a las neuronas α MSH/CART e inhibe a las neuronas NPY/AGRP. Las neuronas del NPV y del LHA son sensibles a estos neuropéptidos, producen otros neuropéptidos reguladores del balance energético y conectan con circuitos neuronales que implican al córtex cerebral y a centros autonómicos, entre ellos el núcleo del tracto solitario (NTS), un área del cerebro que también procesa la información contenida en las señales de saciedad procedentes del tracto

digestivo y cuyo *output* resulta crítico para la interrupción de la ingesta. Así pues, estos circuitos neuronales pueden regular tanto respuestas conductuales como autonómicas implicadas en el control de la ingesta y el peso corporal (revisado en^{2,8}).

Grelina

La grelina fue identificada como una proteína ligando natural del receptor de los secretagogos de la hormona de crecimiento³⁸, aunque actualmente se la implica directamente en el control a corto y a largo plazo de la ingesta³⁹. Se expresa principalmente en células endocrinas del estómago, desde donde se libera a la circulación, y también de manera significativa en el hipotálamo (revisado en 8). En contraste con otras hormonas del tracto gastrointestinal, su administración periférica induce en ratas un incremento de la ingesta y del peso corporal, y diversos estudios muestran que los niveles circulantes de grelina son elevados en el ayuno y se reducen en respuesta a la alimentación⁸.

Se ha sugerido que la grelina podría ejercer un papel en la regulación del comportamiento alimentario, particularmente en el desencadenamiento del inicio de la ingesta⁴⁰. Sus efectos orexigénicos parecen estar mediados, al menos en parte, por la estimulación de las neuronas NPY/AGRP en el hipotálamo, de manera opuesta y competitiva con la leptina⁴¹.

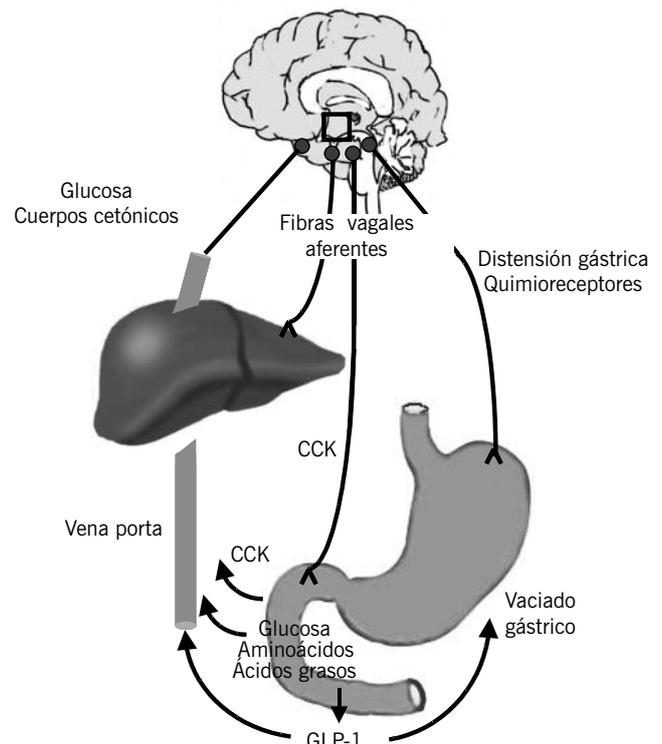
Regulación a corto plazo de la ingesta: señales de saciedad

La entrada de comida en el tracto digestivo genera una serie de señales mecánicas (distensión gástrica) y químicas (derivadas de nutrientes y de osmosensores situados en el intestino delgado que responden a los productos de la digestión) que se transmiten desde receptores vagales del tracto gastrointestinal al SNC, y contribuyen a la regulación a corto plazo de la ingesta (Figura 2).

El tracto gastrointestinal secreta una variedad de péptidos en respuesta a la presencia de alimento. La colecistoquinina (CCK) sería el más representativo; otros son la gastrina (relacionada estructuralmente con la CCK), el GLP-1, los péptidos de la familia de la bombesina (bombesina, péptido liberador de gastrina y neuromedina B) y la amilina, ésta última producida por el páncreas en respuesta al aumento postprandial de la glucemia. Para algunos de estos péptidos, como la CCK, está bien demostrado un papel fisiológico determinando la interrupción de la ingesta⁴²⁻⁴⁴, en sinergia con otras señales como la distensión gástrica. La CCK es liberada por células endocrinas localizadas en la capa mucosa del intestino delgado proximal, en respuesta principalmente a la grasa de la dieta y a aminoácidos y pequeños péptidos liberados durante el proceso de la digestión^{43,45}, y también se produce en el SNC y se libera desde las neuronas hipotálamicas durante la ingesta⁴⁶. La CCK inhibe la ingesta por activación del receptor específico de tipo A (CCKA)^{43,45}.

También la propia leptina podría desempeñar un papel en el control de la ingesta a corto plazo, ya que se ha descrito que la mucosa gástrica produce leptina^{26,27} en función del estado nutricional, y que la leptina gástrica se libera al lumen intestinal y al torrente circulatorio en respuesta aguda a la ingesta^{27,47-49}. Otro péptido gastrointestinal anorexígeno es el YY3-36 (PYY), un agonista del receptor del neuropéptido Y2 que reduce la ingesta modulando circuitos hipotálamicos sensibles a la leptina⁵⁰. El péptido PYY es liberado por el tracto gastrointestinal

Figura 2. Señales implicadas en la regulación a corto plazo de la ingesta



Del estómago y parte proximal del intestino delgado parten vías aferentes del nervio vago que detectan la distensión gástrica y la presencia de nutrientes en el estómago (mecanorreceptores y quimiorreceptores), y están implicadas en la finalización de la comida. Nutrientes procedentes de la digestión acceden al hígado a través de la vena porta, donde también hay fibras vagales sensibles a nutrientes. La glucosa y los cuerpos cetónicos también pueden modular la ingesta actuando sobre neuronas sensibles en el SNC. En respuesta a la estimulación por nutrientes, el intestino proximal libera colecistoquinina (CCK) que inhibe la ingesta en una vía dependiente de receptores CCKA, actuando a través de fibras vagales aferentes o accediendo a través de la sangre al SNC. El péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), producido por células endocrinas L del intestino delgado (íleo), inhibe la ingesta, probablemente actuando a nivel hepático o retrasando el vaciado gástrico (Adaptado de 44)

en proporción al contenido energético de la comida, sus niveles en humanos se correlacionan negativamente con el índice de masa corporal, y su administración reduce la ingesta tanto en individuos con normopeso como obesos⁵¹.

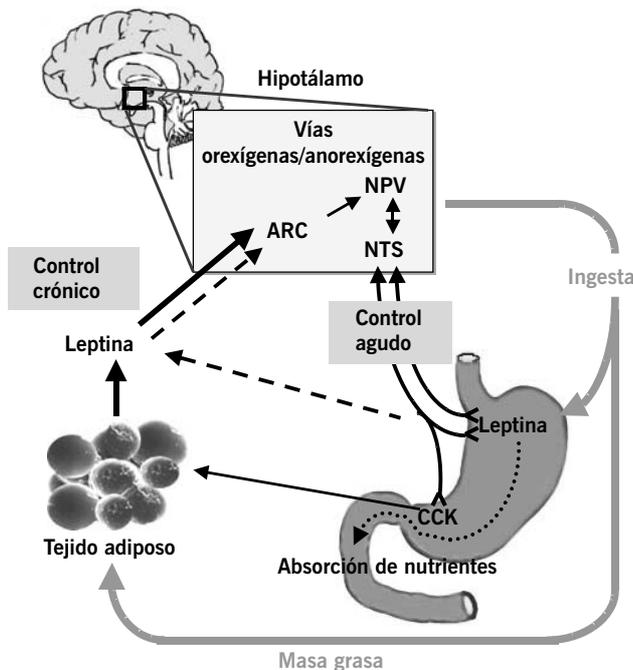
En general, aunque los péptidos de saciedad pueden controlar el tamaño de las comidas individuales, varios estudios muestran que su administración repetida no altera el peso corporal a largo plazo (véase⁷), ya que la reducción del tamaño de las comidas suele compensarse con un aumento de su frecuencia. Por otro lado, la mayoría de estudios genéticos sugieren que coexisten señales parcialmente redundantes en el sistema saciante, y que la inactivación de unas puede determinar la activación de mecanismos compensatorios (revisado en^{7,8}), aunque hay estudios en modelos animales - ratas Otsuka Long-Evans Takushima Fatty (OLETF) que son deficientes en el receptor CCKA⁵² - y de ciertos polimorfismos y mutaciones del receptor CCKA en humanos^{53,54} que implicarían a la CCK en el control a largo plazo de la ingesta.

Regulación de la ingesta por nutrientes

La composición en nutrientes, junto con las propiedades físicas del alimento (peso, volumen, textura, aromas y sabores), afecta la intensidad y duración de la sensación de saciedad (véase ⁵⁵).

Se considera que las *proteínas* son los macronutrientes con un mayor poder saciante, que deriva, entre otras cosas, de la capacidad de las proteínas intactas de inducir la secreción de CCK⁵⁶. Los aminoácidos pueden influenciar la ingesta a través de acciones directas en el SNC o vía receptores localizados en el hígado o la vena porta⁵⁷. Algunos aminoácidos (fenilalanina, triptófano) y péptidos (dipéptido fenilalanina-aspartato, macropéptido de caseína) tienen un efecto saciante por sí mismos actuando a nivel del tracto gastrointestinal, y algunos son precursores de neurotransmisores implicados en el control central

Figura 3. Acciones centrales y periféricas de la leptina en el control a corto y a largo plazo del comportamiento alimentario



La leptina producida por el tejido adiposo actúa centralmente en el hipotálamo regulando la ingesta a largo plazo y la homeostasia energética a través de cambios en la expresión de péptidos orexígenos y anorexígenos. El núcleo arqueado (ARC) es el principal sitio de traducción de señales de adiposidad (leptina e insulina) en una respuesta neuronal. La leptina activa neuronas aMSH/CART e inhibe neuronas NPY/AGRP que arrancan del ARC y envían axones al núcleo paraventricular (NPV) y al área hipotalámica lateral (LHA). Del NPV arrancan vías catabólicas y del LHA vías anabólicas que se proyectan hasta el NTS, cuyo output es crítico para la terminación de las comidas individuales. Por otra parte, la leptina producida por el estómago, y liberada al lumen gástrico en respuesta a la ingesta de alimento, podría participar, junto con otros péptidos gastrointestinales como la colecistoquinina (CCK), en el control del tamaño de la ingesta en una vía dependiente de receptores CCKA mediada por vías vagales aferentes. Dichas señales, junto con otras señales del tracto gastrointestinal (distensión gástrica), son procesadas en el núcleo del tracto solitario (NTS), en relación con el NPV donde se controla la información procedente de señales a largo plazo. Existen evidencias de que la leptina gástrica también puede liberarse a la circulación sanguínea (líneas discontinuas), y actuaría a nivel central igual que la leptina adipocitaria. A nivel periférico, la CCK también estimula la producción de leptina por los adipocitos, implicando receptores CCKB. (Adaptado de 49)

de la ingesta (el triptófano, por ejemplo, es precursor de la serotonina, neurotransmisor que media los efectos de las señales de saciedad a corto plazo)⁵⁸. Diversas fluctuaciones en los niveles circulantes de aminoácidos se han asociado a alteraciones en el apetito^{59,60}.

Los *carbohidratos* tienen un poder saciante parecido al de las proteínas. Su interacción con receptores específicos del intestino delgado se traduce en la secreción de péptidos saciantes, como el GLP-1 y la amilina, y en un retraso del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal⁶¹. Por otra parte, es posible que cambios en la concentración circulante de glucosa o en su utilización puedan ser una señal de inicio o finalización de la comida, de acuerdo con la hipótesis glucostática⁶². Así, se ha demostrado la presencia de neuronas sensibles a la glucosa en el hipotálamo y en otras áreas del cerebro implicadas en la regulación de la ingesta; y parece claro que la concentración circulante de glucosa y los cambios en el metabolismo glucídico podrían ser señales importantes reconocidas por el SNC que participarían en la determinación del inicio de la ingesta⁶³.

Las grasas tienen un poder saciante menor que los otros macronutrientes⁶⁴. Es sabido, por ejemplo, que los desayunos ricos en grasa (en comparación con los ricos en hidratos de carbono) van seguidos de una ingesta mayor de comida durante la mañana⁶⁵. La composición en ácidos grasos puede jugar un cierto papel, siendo más saciantes las grasas ricas en ácidos grasos de cadena corta y en poliinsaturados (véase^{55,66}). La absorción intestinal de grasas estimula la producción en el intestino y el hipotálamo de apolipoproteína AIV (apo AIV), una glicoproteína que podría estar implicada en la inhibición central de la ingesta^{67,68}. El consumo crónico de una dieta rica en grasas reduce la respuesta de la apo AIV a los lípidos, lo que podría explicar en parte por qué este tipo de dietas predisponen a la hiperfagia y la obesidad⁶⁸.

Interacción entre señales de adiposidad y de saciedad

Se sabe que la coadministración de CCK (periférica) y leptina (central o periférica), en dosis bajas que por separado tienen escaso efecto, reduce significativamente la ingesta a corto plazo y el peso corporal más a largo plazo^{69,70}, lo que está de acuerdo con una hipotética función de las señales de adiposidad modulando la efectividad de las señales de saciedad⁹. El sitio anatómico donde se integran estas señales podría ser el NTS, donde desembocan tanto circuitos centrales sensibles a la leptina como fibras aferentes vagales y simpáticas conductoras de las señales de saciedad.

La descripción de la producción de leptina por el estómago humano^{27,49} ha abierto nuevas expectativas. Por una parte, sabemos que la leptina adipocitaria se libera a la circulación en relación al tamaño de los depósitos grasos, y que actúa a nivel central en el control de la ingesta y el gasto energético. Por otra parte, sabemos que la leptina gástrica es producida tanto en células de secreción exocrina como endocrina (pudiendo ser liberada, por tanto, tanto al lumen gástrico como a la circulación), y que es liberada en respuesta aguda a la ingesta y a la administración de CCK y de otros péptidos que se secretan secundariamente a la presencia de alimento en el tracto digestivo, como la pentagastrina y la secretina^{26,71}, y también la insulina⁷². La leptina producida por el estómago y liberada al lumen gástrico podría proporcionar información rápida al cere-

bro modulando fibras vagales aferentes que se originan en las paredes del estómago y del intestino y terminan en el NTS⁷³. De hecho se conoce la existencia de un tipo de fibras vagales gástricas cuya sensibilidad a la leptina depende de la presencia de CCK⁷⁴, lo que sugiere una participación genuina de la leptina gástrica en el control a corto plazo de la ingesta en asociación con la CCK (Figura 3).

Eficiencia energética y obesidad

Las variaciones del gasto energético pueden ser el resultado de cambios en la actividad de procesos metabólicos muy diversos, incluida la actividad física voluntaria y la involuntaria, o de diversas adaptaciones y condiciones fisiológicas que alteran el metabolismo basal. Aquí queremos referirnos a los procesos que, específicamente y de manera regulable fisiológicamente, permiten disipar energía en forma de calor, como resultado de la oxidación ineficiente de combustibles: la termogénesis adaptativa, un proceso que se activa en respuesta a estímulos ambientales como el frío, la ingesta excesiva o la infección (véase^{1,75}).

Mecanismos de la termogénesis adaptativa

El mecanismo más conocido de la termogénesis adaptativa es el que opera en el tejido adiposo marrón (TAM). Su base molecular es la actividad de la proteína desacoplante¹ (UCP1),

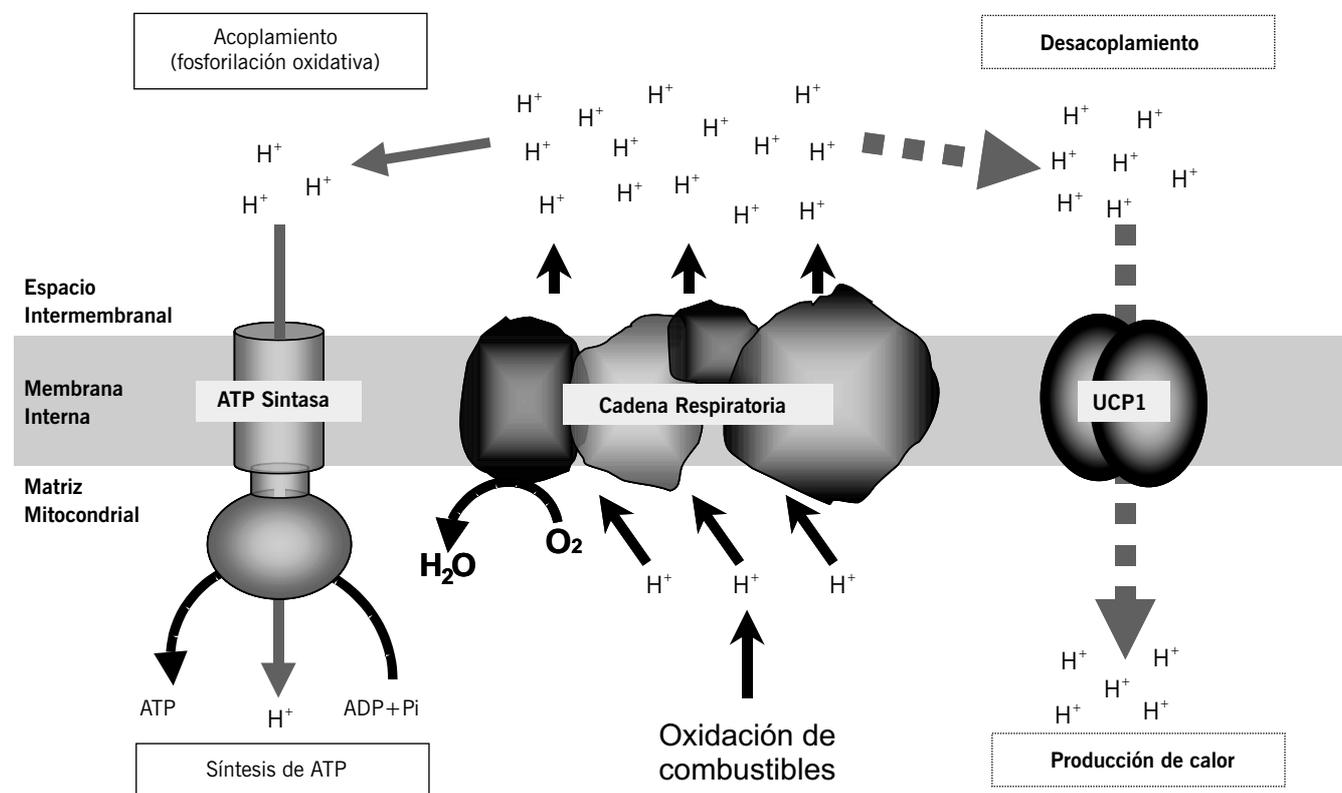
una proteína característica de los adipocitos marrones, en su membrana mitocondrial interna, que es capaz de disipar como calor el gradiente de protones generado por la actividad de la cadena respiratoria, desacoplando así la oxidación de combustibles de la síntesis de ATP (revisado en⁷⁵) (Figura 4).

En 1997 se descubrieron nuevas proteínas mitocondriales potencialmente desacoplantes (UCP2, UCP3), homólogas a la UCP1, que podrían ser mediadoras de la termogénesis adaptativa en los tejidos en que se expresan (la UCP2 en muchos tejidos y la UCP3, selectivamente en TAM y músculo esquelético) (revisado en⁷⁶). En general, los resultados experimentales (revisados en⁸) no vinculan directamente a las UCP con alteraciones de la eficiencia energética en la obesidad, pero sí a procesos de transporte y detoxificación asociados a la oxidación de ácidos grasos, que de alguna manera facilitarían^{77,78}.

Otro mecanismo de la termogénesis adaptativa puede ser la activación de determinados ciclos metabólicos "fútiles", que consumen ATP sin ningún *output* biológico evidente, si bien no hay evidencia de su eventual implicación en la obesidad. Cierta actividad física inconsciente (contracciones musculares espontáneas, mantenimiento de la postura y del tono muscular) que se incrementa con la sobrealimentación y se reduce con la restricción calórica también podría contribuir a la termogénesis adaptativa en humanos⁷⁹, aunque ha sido poco estudiada.

El sistema nervioso simpático (SNS) es la principal vía eferente a través de la cual el cerebro controla la termogénesis

Figura 4. Esquema del funcionamiento de la UCP1 en las mitocondrias del tejido adiposo marrón



La actividad de la UCP1 disipa, en forma de calor, parte del gradiente protónico generado por la cadena respiratoria durante la oxidación de combustibles

adaptativa, y en concreto la termogénesis en el TAM, tejido que presenta una rica inervación simpática (revisado en⁸⁰). Es sabido que la exposición al frío y a la dieta incrementan la actividad del SNS, y que la administración de norepinefrina y epinefrina estimula el gasto energético, vía activación de receptores b adrenérgicos (bARs), aumento de la concentración intracelular de AMPc y subsiguiente activación de la proteína quinasa A (PKA). La activación de la PKA favorece la lipólisis de la grasa almacenada (al promover la fosforilación activadora de la lipasa sensible a las hormonas, LSH), rindiendo ácidos grasos que son el combustible de la termogénesis y activadores directos de la UCP1. Además, la activación de la PKA favorece la transcripción del gen UCP1, vía fosforilación activadora de proteínas de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREBs).

Entre los factores que estimulan la termogénesis adaptativa debemos destacar a la leptina, que actúa centralmente activando el SNS (revisado en²³). Entre los que modularían a la baja la actividad simpática sobre los tejidos periféricos cabe citar el neuropéptido VGF, cuya concentración hipotalámica aumenta durante el ayuno (revisado en⁸). También los esteroides sexuales tienen efectos sobre el gasto energético⁸¹.

La importancia de la termogénesis adaptativa en el TAM mediada por la UCP1 en la protección frente a la obesidad está bien demostrada en modelos animales (revisado en^{1,8}). La situación en humanos es mucho menos clara, a pesar de la conocida existencia de importantes diferencias interindividuales en la capacidad de metabolizar el exceso de energía ingerida, con un importante componente genético⁸². Así, desconociendo el(los) mecanismo(s) en humanos, resulta difícil establecer definitivamente bioindicadores apropiados e investigar su funcionamiento en las diversas condiciones de interés, y en particular su regulación por nutrientes. Los datos existentes muestran homologías y analogías funcionales de numerosos genes implicados en el sistema de control del peso corporal⁸³, y el potencial interés de su estudio en diferentes modelos, a pesar de que, por ejemplo, las conclusiones derivadas de ciertas asociaciones existentes entre la obesidad y variantes polimórficas de algunos genes relacionados con el gasto energético (β ARs, UCPs) (véase⁸³) deban considerarse de alcance muy limitado.

Regulación de la expresión de proteínas desacoplantes por nutrientes

La expresión de las UCP es sensible a diversos factores nutricionales. El ácido retinoico, la forma ácida de la vitamina A, la induce, tanto en sistemas de células en cultivo como *in vivo* en roedores^{84,92}, y también estimula la actividad desacoplante de la UCP1 y la UCP2⁹³. Carotenoides con actividad de provitamina A, como el beta-caroteno, son también inductores de la expresión de la UCP1⁹⁴. En roedores, paralelamente al incremento en la expresión de las UCP, el tratamiento agudo con ácido retinoico y, en menor medida, la alimentación prolongada con dietas ricas en vitamina A, reduce la adiposidad, mientras que un déficit en vitamina A en la dieta promueve la acumulación de grasa y la reducción de la expresión de las UCP (revisado en⁹⁵).

También parecen ser especialmente efectivas en la inducción de las UCP las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)⁹⁶, en particular determinados isómeros de ácido linoleico conjugado (CLA)⁹⁷, y las dietas ricas en ácido oleico⁹⁸ o en ácido láurico (un ácido graso de cadena media muy abundante en el aceite de coco)⁹⁹.

La inducción de los genes UCP1 y UCP3 por ácido retinoico y ácidos grasos se ha relacionado con la presencia de elementos de respuesta al receptor de ácido retinoico (RAR) y al receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR, activado por ciertos ácidos grasos y derivados) en el promotor de ambos genes (revisado en⁹⁵).

Estudios recientes en roedores sugieren un papel del ácido retinoico y el estatus en vitamina A en la modulación de la expresión de proteínas de secreción de los adipocitos (adipocitoquinas) relacionadas con la resistencia a la insulina, como la resistina¹⁰⁰.

Metabolismo y obesidad

La acumulación de grasa resulta favorecida cuando se da una canalización preferente de los nutrientes hacia el tejido adiposo, en detrimento del músculo y otros tejidos, en los que el destino más inmediato es la oxidación. En este sentido, muchos estudios señalan que los desequilibrios entre músculo y tejido adiposo en las actividades del transportador de glucosa GLUT4 y de la lipoproteína lipasa (LPL) pueden ser importantes en el desarrollo del estado obeso, o en la adaptación al mismo (revisado en⁸).

En conjunto, resulta lógico que las alteraciones que limitan la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos y las que estimulan la lipogénesis (ambos procesos están frecuentemente vinculados) sean causa o se asocien a la obesidad^{101,102} (revisado en⁸). De hecho, son numerosos los resultados que apuntan a una conexión entre la obesidad humana y defectos genéticos que afectan a la ruta lipolítica (revisado en⁸). Cabe destacar aquí que la capacidad lipogénica depende de la actividad de factores de transcripción, tales como ChREBP y SREBP-1, regulados por nutrientes (glucosa, PUFA) y hormonas (véase^{8,103}), como también la propia oxidación de los ácidos grasos depende de la disponibilidad de sustratos y de mecanismos coadyuvantes de su transporte a la mitocondria, los dependientes de carnitina, por ejemplo.

Una enzima importante en la regulación del metabolismo intracelular de los ácidos grasos y que recientemente ha sido relacionada con la adiposidad corporal en humanos es la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) (revisado en¹⁰⁴). Esta enzima, que es considerada un sensor del estado energético celular y cuya actividad está finamente regulada, cataliza la fosforilación inhibitoria de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), favoreciendo una reducción de los niveles de su producto, el malonil-CoA, y así la oxidación de ácidos grasos y la inhibición de la lipogénesis (el malonil-CoA inhibe la entrada de los ácidos grasos activados en la mitocondria y es a la vez sustrato en su biosíntesis). Se ha indicado que los efectos catabólicos de la leptina y la adiponectina en el músculo estarían mediados por la activación de la AMPK^{105,106}; ambas adipocitoquinas también estimulan la expresión de las UCP, lo que sugiere que la energía generada durante la oxidación de los ácidos grasos que promueven podría ser disipada localmente en forma de calor¹⁰⁷.

Las dietas ricas en PUFA estimulan la oxidación hepática de ácidos grasos (revisado en¹⁰⁸⁻¹¹⁰). Esto se explicaría, al menos en parte, porque ciertos PUFA (notablemente los CLAs¹¹¹) y derivados son ligandos activadores del PPAR α , un factor de transcripción crítico para la expresión de una colección de genes

importantes para el catabolismo de los ácidos grasos. Además, estas dietas reducen la capacidad lipogénica del hígado y los niveles hepáticos de malonil-CoA, factor central en la encrucijada metabólica lipídica¹¹⁰.

Control hormonal y nutricional de la adipogénesis

El proceso de diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros (adipogénesis) es estimulado por hormonas como la insulina, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y la hormona tiroidea, e inhibido por ciertas citoquinas que en el animal adulto son secretadas por los adipocitos maduros, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (revisado en¹¹²) o la resistina¹¹³, lo que sugiere efectos paracrinos de estas sustancias retro-regulando el crecimiento del tejido adiposo.

El proceso de adipogénesis también se ve influido por nutrientes. Los ácidos grasos lo promueven, un efecto que se ha relacionado con su capacidad de activar al PPAR β , un factor de transcripción que se expresa en etapas iniciales de la adipogénesis y que activa la expresión del gen para el principal factor adipogénico, el PPAR γ (revisado en¹¹⁴). Un exceso de glucosa podría favorecer cierto crecimiento hiperplásico (por aumento del número de células) del tejido adiposo y, a la vez, el desarrollo de resistencia a la insulina, ya que concentraciones altas de glucosa reducen los niveles adipocitarios de C/EBP α ¹¹⁵, factor que es importante para la pérdida de la capacidad proliferativa de los preadipocitos y para la expresión de genes que confieren sensibilidad a la insulina.

La vitamina A, en forma de ácido retinoico, afecta la diferenciación de líneas celulares de preadipocitos de manera dependiente de la dosis (revisado en⁹⁵): a concentraciones relativamente altas, y en etapas tempranas del proceso, la inhibe, mientras que a concentraciones bajas, y por mecanismos no bien conocidos, la potencia. El efecto anti-adipogénico del ácido retinoico se explica principalmente porque, activados por ligando, los RARs bloquean la actividad de ciertos factores de transcripción adipogénicos, en particular del C/EBP β durante las primeras etapas del proceso de diferenciación de los preadipocitos.

Los cambios en la expresión génica ligados a la adipogénesis se inducen de una manera orquestada y se coordinan con cambios en la progresión del ciclo celular, y de hecho se ha descrito una interacción funcional entre factores de transcripción adipogénicos y proteínas reguladoras del ciclo celular, en concreto la proteína del retinoblastoma^{116,117}. El estudio nutrigenómico enfocado al ciclo celular de los adipocitos parece de notable interés. En particular, dado que el TAM es poco abundante en humanos, una posible estrategia anti-obesidad podría basarse en favorecer un cambio (transdiferenciación) de los adipocitos blancos maduros hacia adipocitos marrones. Se ha descrito un incremento del número de adipocitos marrones en tejido adiposo blanco (TAB) de ratones expuestos al frío¹¹⁸ y la expresión ectópica de UCP1 en TAB de animales tratados con agonistas selectivos del β 3AR^{119,120} y animales en los que se ha inducido hiperleptinemia¹²¹, pero se desconoce el mecanismo implicado.

Aproximación nutrigenómica

El sistema de control del peso corporal es complejo, siendo ya más de 250 los genes que han sido relacionados con la

obesidad humana⁸³. En la Tabla 1 se han seleccionado aquellos considerados más relevantes, para los cuales mutaciones naturales o diversas técnicas de modificación genética han puesto de manifiesto su funcionalidad, aunque no siempre los resultados hayan sido los esperados⁷. Más recientemente, el uso de cDNA-chips o microarrays de cDNA¹²²⁻¹³⁴ ha permitido identificar otros posibles transcritos relacionados con la obesidad y sus complicaciones médicas. Por su parte, aun no hay resultados

Tabla 1. Genes implicados en el control del balance energético

Gen	Función
Ob	Señal anorexígena (leptina)
LepR	Receptor de leptina
MC4-R	Receptor de señal anorexígena (a-MSH)
POMC	Precursor de a-MSH
CRH	Señal anorexígena
CRH-R1	Receptor de CRH
IR	Receptor de señal anorexígena (insulina)
IRS-2	Componente de la cascada de la insulina
Tub	¿Componente de la cascada de la insulina?
PTP-1B	Desfosforilación del IR
Y1-R	Receptor de NPY
Y5-R	Receptor de NPY
Agouti	Antagoniza la unión de a-MSH a MC1-R y MC4-R
AGRP	Antagonista endógeno de MC4-R
Atractina	Potencia los efectos de AGRP
Orexinas	Señales orexígenas
CB1-R	Receptor de señal orexígena (endocannabinoides)
CCK-AR	Receptor de señal de saciedad
GLP-1R	Receptor de señal de saciedad
BRS-3	¿Receptor de señal de saciedad?
5HT-R 2c	Receptor de serotonina
MCH	Señal orexígena
M3-R	Receptor de acetilcolina, necesario para la producción regulada de MCH
NPY	Señal orexígena
ERa	Receptor de estrógenos (¿estimuladores del gasto?)
Aromatasa	Producción de estrógenos
UCP1	Termogénesis
UCP2	¿Termogénesis en diferentes tejidos?
UCP3	¿Termogénesis en el músculo?
b3-AR	Termogénesis y lipólisis
b1-AR	Lipólisis y proliferación de adipocitos marrones
RIIb	Regulación de la PKA por AMPc
HSL	Lipólisis
VGF	¿Reducción del gasto energético?
alfa2-AR	Efecto anti-lipolítico
C/EBPs	Factores de transcripción adipogénicos
PPARG	Factor de transcripción adipogénico
RXRa	Receptor de retinoico y función de PPARs
SREBP-1	Factor de transcripción adipogénico?
TGF-a1	¿Citoquina inhibidora de la adipogénesis?
Hmgic	¿Proliferación de los preadipocitos?
Dgat	Síntesis de triglicéridos
LPL	Hidrólisis de triglicéridos en lipoproteínas
GLUT4	Transporte de glucosa dependiente
PPARa	Activación de la transcripción de enzimas para el catabolismo de ácidos grasos en el hígado
ACC2	Producción del malonil-CoA
MC3-R	Receptor de a-MSH
IR	Receptor de insulina
CPE	Procesamiento de prohormonas

de la aplicación de la tecnología proteómica al estudio de la obesidad, y los escasos datos provienen de estudios colaterales¹³⁵⁻¹³⁸. Ello pone de relieve la necesidad de realizar más estudios funcionales y mecanísticos, que incluyan los efectos específicos de nutrientes seleccionados, aspecto aun no abordado mediante el uso de estas nuevas tecnologías.

Los avances en la investigación básica del sistema de regulación del peso corporal y la adiposidad de los mamíferos permiten entrever nuevas estrategias nutricionales potencialmente útiles para la prevención y/o tratamiento de la obesidad humana, a la vez que descartar otras. En particular, esta investigación puede orientar el desarrollo de alimentos funcionales para el control de la obesidad. En principio, este tipo de alimentos deberían contribuir a una menor ingesta y/o a un mayor gasto energético, los dos componentes de la ecuación del balance energético, sin alterar negativamente otras funciones del organismo. Una estrategia que se ha venido considerando⁵⁵ es la sustitución de ciertos macronutrientes de la dieta - por ejemplo, el azúcar por sustancias de mucho mayor poder edulcorante, o las grasas por otras de menor densidad energética, o por sustitutos como la Olestra (poliésteres de sacarosa que tienen las propiedades organolépticas de la grasa pero no son digeribles). Sin embargo, no está claro que estas estrategias sean eficaces a largo plazo, ya que el organismo desarrolla mecanismos compensadores frente a la ingesta repetida de alimentos bajos en azúcares o grasa. De hecho, la capacidad de compensación homeostática del sistema de control del peso corporal frente a posibles ingerencias es un factor clave a tener en cuenta, y que conduce a pensar en la necesidad de desarrollar alimentos funcionales capaces de afectar diversas funciones del sistema, simultáneamente, para asegurar su eficacia anti-obesidad en personas susceptibles⁵⁵.

Por su parte, la aproximación nutrigenómica abre nuevas expectativas de desarrollo de alimentos funcionales para el control de la obesidad basados en el conocimiento de la bioactividad específica de determinados nutrientes en relación con el sistema de control del peso corporal y sus mecanismos de acción^{3,55,139}. Aunque los estudios son todavía escasos y limitados, son ejemplos incipientes los siguientes:

- a. Ácidos grasos. Los PUFA pueden activar el catabolismo hepático de ácidos grasos, inhibir la lipogénesis hepática y activar la expresión de proteínas desacoplantes, siendo de especial interés los isómeros de CLA. También se han descrito efectos de alimentos ricos en ácidos grasos de cadena media (laúrico) activando la termogénesis.
- b. Isoprenoides. En particular los relacionados con la vitamina A activan la expresión de proteínas desacoplantes y favorecen la movilización de las reservas grasas en modelos animales.
- c. Carbohidratos. La ratio glucosa/fructosa y el índice glicémico de los alimentos pueden ser factores con impacto sobre el sistema insulínico y de regulación del peso corporal.
- d. Minerales. A destacar diferentes estudios que sugieren un efecto anti-obesidad del calcio dietético.
- e. Proteínas y aminoácidos. Se han descrito efectos específicos del triptófano y los aminoácidos aromáticos, y la posible importancia reguladora de los aminoácidos ramificados, y de la arginina e histidina, en el control

del peso corporal, así como efectos saciantes de determinados péptidos de bajo peso molecular.

Sin embargo, los efectos pueden depender considerablemente de las combinaciones y condiciones (matriz del alimento, biodisponibilidad, interacciones, procesado, etc.) en que se dispongan los nutrientes de interés y, de hecho, actualmente no es posible predecir la acción de estos nutrientes de modo suficientemente preciso para el desarrollo de alimentos funcionales. Por otro lado, al tratarse de componentes habituales de los alimentos tradicionalmente consumidos por nuestra especie se complica la respuesta a la pregunta de si pueden tener también efectos adversos, ya que entran en juego condicionantes económicos y relacionados con la propiedad de los conocimientos. En cualquier caso, la búsqueda de formulaciones específicas y combinaciones que sean más efectivas debe ser motivo de un creciente interés por parte de las industrias europeas, especialmente en relación con la reciente preparación por la Comisión Europea de un proyecto de Reglamento relativo a las declaraciones sobre propiedades nutritivas y saludables de los alimentos (health claims), incluidos los complementos alimenticios¹⁴⁰.

El nuevo Reglamento aportará seguridad jurídica, precisará las condiciones de utilización de las declaraciones sobre propiedades nutritivas y saludables de los alimentos, prohibirá algunas y determinará que se deba evaluar científicamente la utilización de las declaraciones en función del perfil nutricional de los productos alimenticios, además de asumir el principio fundamental de las alegaciones de salud en los alimentos: el que éstas deben ser probadas científicamente, no deben ser ambiguas y deben ser claras para el consumidor. Sólo se autorizarán a escala comunitaria las declaraciones que puedan demostrarse, tras haber sido objeto de evaluación por parte de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Los fabricantes de productos alimenticios contarán así con la posibilidad de utilizar, cuando sean pertinentes, declaraciones destacando la posible influencia de un producto en la reducción del riesgo de enfermedades y, si se produce una correcta implementación de las normas, los consumidores podrán fiarse de declaraciones claras y verificables. La propuesta de Reglamento¹⁴⁰ deberá ser aprobada por el Parlamento Europeo y el Consejo de Ministros. Está previsto que entre en vigor de forma gradual hacia 2005, y será fundamental en los desarrollos relacionados con los productos alimenticios, en muchos sentidos, dada la actual situación de ambigüedad que rodea las cada día más frecuentes alegaciones que aparecen en los anuncios, etiquetas, etc., relacionadas con la nutrición y la salud.

Se puede prever un incremento de todo el sector de alimentos relacionados con propiedades beneficiosas para la salud. En este contexto, adquiere especial importancia el concepto riesgo/beneficio, para el conjunto de la población y para subgrupos particulares. Por ejemplo, cabe citar datos incipientes que señalarían márgenes de seguridad más limitados para ciertos nutrientes como el beta-caroteno y la vitamina A^{100,141} en la población obesa y fumadora. La incorporación de los polimorfismos a los estudios epidemiológicos se revela como esencial para poder diseñar estudios específicos sobre nuevas propiedades de los alimentos en subgrupos de población. Seguimos la idea de que un alimento funcional debe seguir siendo un alimento y sus efectos deben producirse con las cantidades habituales presentes en una dieta. La efectividad de estos alimentos debe ser convenientemente establecida, incluidos estu-

dios de intervención en poblaciones humanas, efectuados para cada nuevo alimento individual en las condiciones de consumo habitual. Su consumo no debe comprometer los hábitos alimentarios saludables y, en todo caso, es condición necesaria que la seguridad para el conjunto de la población esté garantizada¹³⁹.

Bibliografía

- Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000;39:127-44.
- Palou A, Bonet ML, Picó C. The integrated system of body weight control. En: Palou A BM, Serra F, ed. *Study on Obesity and Functional Foods in Europe*. Luxembourg: European Commission, Directorate General for Research, 2002;40-54.
- Palou A, Bonet ML, Serra F. *Study on Obesity and Functional Foods in Europe*. Luxembourg: European Commission, Directorate General for Research, 2002;411.
- Palou A, Bonet M, Pico C, Serra F. Nutrientes, genes y obesidad. En: Miján A, ed. *Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria*. Barcelona: Glosa, 2004;191-211.
- NUGO. European Nutrigenomics Organization (European Research Network of Excellence). (<http://www.nugo.org/everyone>) (2004-11).
- Palou A, Bonet M, Pico C. Etiopatogenia de la obesidad infantil. En: Serra L, Aranceta J, eds. *Obesidad infantil y juvenil. Estudio EnKid*. Vol. 2. Barcelona: Masson, 2001;1-37.
- Palou A, Bonet ML, Rodríguez AM. El sistema de control del peso corporal y la obesidad a la luz de la tecnología de transgénicos. *Nutrición y Obesidad* 2001;4:221-51.
- Palou A, Pico C, Bonet M. *Avances en obesidad. Avances en Nutrición SENBA 2003*. Madrid: Edición Sanitaria, en prensa, 2004.
- Woods SC, Seeley RJ. Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition* 2000;16:894-902.
- Woods SC, Decke E, Vasselli JR. Metabolic hormones and regulation of body weight. *Psychol Rev* 1974;81:26-43.
- D'Alessio DA, Kieffer TJ, Taborsky GJ, Jr., Havel PJ. Activation of the parasympathetic nervous system is necessary for normal meal-induced insulin secretion in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1253-9.
- Havel PJ, Townsend R, Champ L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48:334-41.
- Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, et al. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997;100:398-403.
- Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 1995;44:147-51.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
- Tataranni PA, Ravussin E. Effect of fat intake on energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 1997;819:37-43.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
- Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:6093-6.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213-5.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- Ahima RS, Flier JS: Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-437.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-33.
- Casabiell X, Pineiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4270-3.
- Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al.: The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.
- Cinti S, Matteis RD, Pico C, Ceresi E, Obrador A, Maffei C, et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:789-93.
- Havel PJ. Glucose, but not fructose, infusion increases circulating leptin proportion to adipose stores in rhesus monkeys. *Exp Clin Endocrinol Metab* 1997;105(Suppl 3):37-8.
- Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998;47:544-9.
- Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
- Considine RV, Cooksey RC, Williams LB, Fawcett RL, Zhang P, Ambrosius WT, et al. Hexosamines regulate leptin production in human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3551-6.
- Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996;2:949-50.
- Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997;46:342-7.
- Pericas J, Oliver P, Guitard R, Pico C, Palou A. Sexual dimorphism in age-related changes in UCP2 and leptin gene expression in subcutaneous adipose tissue in humans. *J Nutr Biochem* 2001;12:444-9.
- Isidori AM, Strollo F, More M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1954-62.
- Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism* 1999;48:378-84.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76:911-22.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- Wang G, Lee HM, Englander E, Greeley GH. Ghrelin - not just another stomach hormone. *Regul Pept* 2002;105:75-81.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.

41. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, *et al.* A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
42. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973;84:488-95.
43. Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Jr., Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280:1378-83.
44. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226: 963-77.
45. Moran TH, Ameglio PJ, Schwartz GJ, McHugh PR. Blockade of type A, not type B, CCK receptors attenuates satiety actions of exogenous and endogenous CCK. *Am J Physiol* 1992;262:R46-50.
46. Schick RR, Reilly WM, Roddy DR, Yaksh TL, Go VL. Neuronal cholecystokinin-like immunoreactivity is postprandially released from primate hypothalamus. *Brain Res* 1987;418:20-6.
47. Cinti S, de Matteis R, Ceresi E, Pico C, Oliver J, Oliver P, *et al.* Leptin in the human stomach. *Gut* 2001;49:155.
48. Pico C, Sanchez J, Oliver P, Palou A. Leptin production by the stomach is up-regulated in obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2002;10:932-8.
49. Pico C, Oliver P, Sanchez J, Palou A. Gastric leptin: a putative role in the short-term regulation of food intake. *Br J Nutr* 2003; 90:735-41.
50. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, *et al.* Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
51. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, *et al.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-8.
52. Moran TH. Cholecystokinin and satiety: current perspectives. *Nutrition* 2000;16:858-65.
53. Funakoshi A, Miyasaka K, Matsumoto H, Yamamori S, Takiguchi S, Kataoka K, *et al.* Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor: body fat content is related to CCK type-A receptor gene promoter polymorphism. *FEBS Lett* 2000; 466:264-6.
54. Miller LJ, Holicky EL, Ulrich CD, Wieben ED. Abnormal processing of the human cholecystokinin receptor gene in association with gallstones and obesity. *Gastroenterology* 1995;109:1375-80.
55. Palou A, Pico C, Serra F. Food safety and functional foods in the European Union. Obesity as a paradigmatic example for novel food development. *Nutr Rev*, en prensa. 2004.
56. Blundell JE, King N, Halford JCG. Appetite control system and functional foods for the control of energy intake. En: Palou A, Bonet ML, Serra F, eds. *Study on Obesity and Functional Foods in Europe*. Luxembourg: European Commission, Directorate General for Research, 2002;302-16.
57. Nijijima A, Meguid MM. An electrophysiological study on amino acid sensors in the hepato-portal system in the rat. *Obes Res* 1995;3 Suppl 5:741S-5S.
58. Rogers PJ, Blundell JE. Reanalysis of the effects of phenylalanine, alanine, and aspartame on food intake in human subjects. *Physiol Behav* 1994;56:247-50.
59. Mellinkoff SM, Frankland M, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol* 1956;8:535-8.
60. Bray GA. Amino acids, protein, and body weight. *Obes Res* 1997;5:373-6.
61. Feinle C, O'Donovan D, Horowitz M. Carbohydrate and satiety. *Nutr Rev* 2002;60:155-69.
62. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med* 1953;249:13-16.
63. Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, Hirsch J. Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20:133-7.
64. Blundell JE, Lawton CL, Cotton JR, Macdiarmid JI. Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1996;16:285-319.
65. Blundell JE, Burley VJ, Cotton JR, Lawton CL. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr* 1993;57:772S-777S; discussion 777S-778S.
66. Alfenas RC, Mattes RD. Effect of fat sources on satiety. *Obes Res* 2003;11:183-7.
67. Liu M, Doi T, Shen L, Woods SC, Seeley RJ, Zheng S, *et al.* Intestinal satiety protein apolipoprotein AIV is synthesized and regulated in rat hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1382-1387.
68. Tso P, Liu M, Kalogeris TJ, Thomson AB. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr* 2001; 21:231-54.
69. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997;18:1275-8.
70. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R882-890.
71. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Buyse M, Kermorgant S, Laigneau JP, *et al.* Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000;47:178-83.
72. Sobhani I, Buyse M, Goiot H, Weber N, Laigneau JP, Henin D, *et al.* Vagal stimulation rapidly increases leptin secretion in human stomach. *Gastroenterology* 2002;122:259-63.
73. Yuan CS, Attele AS, Wu JA, Zhang L, Shi ZQ. Peripheral gastric leptin modulates brain stem neuronal activity in neonates. *Am J Physiol* 1999;277:G626-30.
74. Wang YH, Tache Y, Sheibel AB, Go VL, Wei JY. Two types of leptin-responsive gastric vagal afferent terminals: an in vitro single-unit study in rats. *Am J Physiol* 1997;273:R833-837.
75. Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 1998;30:7-11.
76. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000;345 Pt 2:161-179.
77. Schrauwen P. Skeletal muscle uncoupling protein 3 (UCP3): mitochondrial uncoupling protein in search of a function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:265-70.
78. Himms-Hagen J, Harper ME. Physiological role of UCP3 may be export of fatty acids from mitochondria when fatty acid oxidation predominates: an hypothesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:78-84.
79. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:679-702.
80. Lowell BB, Bachman ES. Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *J Biol Chem* 2003;278: 29385-8.
81. Mystkowski P, Schwartz MW. Gonadal steroids and energy homeostasis in the leptin era. *Nutrition* 2000;16:937-46.
82. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, *et al.* The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-82.
83. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11:313-67.
84. Alvarez R, De Andrés J, Yubero P, Viñas O, Mampel T, Iglesias R, *et al.* A novel regulatory pathway of brown fat thermogenesis. Retinoic acid is a transcriptional activator of mitochondrial uncoupling protein gene. *J Biol Chem* 1995;270:5666-73.
85. Puigserver P, Vázquez F, Bonet ML, Picó C, Palou A. In vitro and in vivo induction of brown adipocyte uncoupling protein

- (thermogenin) by retinoic acid. *Biochem J* 1996;317:827-33.
86. Kumar MV, Scarpace PJ. Differential effects of retinoic acid on uncoupling protein-1 and leptin gene expression. *J Endocrinol* 1998;157:237-43.
 87. Bonet ML, Oliver J, Picó C, Felipe F, Ribot J, Cinti S, *et al.* Opposite effects of vitamin A deficient diet-feeding and retinoic acid treatment on brown adipose tissue UCP1, UCP2 and leptin expression. *J. Endocrinol* 2000;166:511-7.
 88. Solanes G, Pedraza N, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F. The human uncoupling protein-3 gene promoter requires MyoD and is induced by retinoic acid in muscle cells. *Faseb J* 2000; 14:2141-3.
 89. Nagase I, Yoshida S, Canas X, Irie Y, Kimura K, Yoshida T, *et al.* Up-regulation of uncoupling protein 3 by thyroid hormone, peroxisome proliferator-activated receptor ligands and 9-cis retinoic acid in L6 myotubes. *FEBS Lett* 1999;461:319-22.
 90. Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Up-regulation of muscle uncoupling protein 3 gene expression in mice following high fat diet, dietary vitamin A supplementation and acute retinoic acid-treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:60-9.
 91. Carmona MC, Valmaseda A, Iglesias R, Mampel T, Vinas O, Giralt M, *et al.* 9-cis retinoic acid induces the expression of the uncoupling protein-2 gene in brown adipocytes. *FEBS Lett* 1998;441:447-50.
 92. Hatakeyama Y, Scarpace PJ. Transcriptional regulation of uncoupling protein-2 gene expression in L6 myotubes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1619-24.
 93. Rial E, González-Barroso M, Fleury C, Iturrizaga S, Sanchis D, Jiménez-Jiménez J, *et al.* Retinoids activate proton transport by the uncoupling proteins UCP-1 and UCP-2. *EMBO J* 1999; 18:5827-33.
 94. Serra F, Bonet ML, Puigserver P, Oliver J, Palou A. Stimulation of uncoupling protein 1 expression in brown adipocytes by naturally occurring carotenoids. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:650-5.
 95. Bonet ML, Ribot J, Felipe E, Palou A. Vitamin A and the regulation of fat reserves. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1311-21.
 96. Sadurskis A, Dicker A, Cannon B, Nedergaard J. Polyunsaturated fatty acids recruit brown adipose tissue: increased UCP content and NST capacity. *Am J Physiol* 1995;269:E351-360.
 97. Rodriguez E, Ribot J, Palou A. Trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11 CLA isomer, inhibits brown adipocyte thermogenic capacity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282: R1789-1797.
 98. Rodriguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 2002;75:213-20.
 99. Portillo MP, Serra F, Simon E, del Barrio AS, Palou A. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:974-9.
 100. Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Modulation of resistin expression by retinoic acid and vitamin A status. *Diabetes*, en prensa 2004.
 101. Astrup A, Buemann B, Christensen NJ, Toubro S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat content in formerly obese women. *Am J Physiol* 1994;266: E592-599.
 102. Filozof CM, Murua C, Sanchez MP, Brailovsky C, Perman M, Gonzalez CD, *et al.* Low plasma leptin concentration and low rates of fat oxidation in weight-stable post-obese subjects. *Obes Res* 2000;8:205-10.
 103. Towle HC. Glucose and cAMP: adversaries in the regulation of hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 13476-13478.
 104. Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Malonyl CoA, AMP-activated Protein Kinase, And Adiposity. *Endocrinology* 2003;in the press.
 105. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, *et al.* Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002;415:339-43.
 106. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
 107. Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, *et al.* Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes* 2003;52:2266-73.
 108. Price PT, Nelson CM, Clarke SD. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:3-7.
 109. Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:155-64.
 110. Clarke SD, Gasperikova D, Nelson C, Lapillonne A, Heird WC. Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the mediterranean diet. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:283-98.
 111. Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, Leesnitzer LA, Belury MA. Conjugated linoleic acid is a potent naturally occurring ligand and activator of PPARalpha. *J Lipid Res* 1999; 40:1426-33.
 112. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;177:351-5.
 113. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276:11252-6.
 114. Duplus E, Glorian M, Forest C. Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 2000;275:30749-52.
 115. Wang Y, Lee-Kwon W, Martindale JL, Adams L, Heller P, Egan JM, *et al.* Modulation of CCAAT/enhancer-binding protein-alpha gene expression by metabolic signals in rodent adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:2938-2947.
 116. Puigserver P, Gianotti M, Nadal-Ginard B, Palou A: Involvement of the retinoblastoma protein (pRb) in adipocyte cell differentiation and thermogenesis. In vitro and in vivo interaction of pRb with the adipogenic transactivation factor C/EBPalpha. *International Journal of Obesity* 1996;20:132.
 117. Puigserver P, Ribot J, Serra F, Gianotti M, Bonet ML, Nadal-Ginard B, *et al.* Involvement of the retinoblastoma protein in brown and white adipocyte cell differentiation: functional and physical association with the adipogenic transcription factor C/EBPalpha. *Eur J Cell Biol* 1998;77:117-123.
 118. Young P, Arch JR, Ashwell M: Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett* 1984;167:10-4.
 119. Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, Umekawa T, Sakane N, Nikami H, *et al.* Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest* 1996;97:2898-2904.
 120. Pico C, Bonet ML, Palou A. Stimulation of uncoupling protein synthesis in white adipose tissue of mice treated with the beta 3-adrenergic agonist CGP-12177. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54:191-5.
 121. Zhou YT, Wang ZW, Higa M, Newgard CB, Unger RH. Reversing adipocyte differentiation: implications for treatment of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2391-5.
 122. Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, *et al.* Dual roles of adiponectin/acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:243-54.
 123. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Diez-Caballero A, Martinez-Cruz LA, Gil MJ, Garcia-Foncillas J, *et al.* Gene expression profile of

- omental adipose tissue in human obesity. *Faseb J* 2004;18: 215-7.
124. Kaszubska W, Falls HD, Schaefer VG, Haasch D, Frost L, Hessler P, *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002;195:109-18.
 125. Lee CH, Olson P, Evans RM. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003;144:2201-7.
 126. Linder K, Arner P, Flores-Morales A, Tollet-Egnell P, Norstedt G. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *J Lipid Res* 2003.
 127. Liu C, Goshu E, Wells A, Fan CM. Identification of the downstream targets of SIM1 and ARNT2, a pair of transcription factors essential for neuroendocrine cell differentiation. *J Biol Chem* 2003;278:44857-67.
 128. Lopez IP, Marti A, Milagro FI, Zulet Md Mde L, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, *et al.* DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res* 2003;11:188-94.
 129. Moraes RC, Blondet A, Birkenkamp-Demtroeder K, Tirard J, Orntoft TF, Gertler A, *et al.* Study of the alteration of gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice by microarray and reverse transcription-polymerase chain reaction analyses. *Endocrinology* 2003;144:4773-82.
 130. Philip-Couderc P, Smih F, Pelat M, Verwaerde P, Pathak A, Buys S, *et al.* [Early atrial gene regulation of obesity-related arterial hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:695-9.
 131. Ramis JM, Franssen-van Hal NL, Kramer E, Llado I, Bouillaud F, Palou A, *et al.* Carboxypeptidase E and thrombospondin-1 are differently expressed in subcutaneous and visceral fat of obese subjects. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1960-71.
 132. Sartipy P, Loskutoff DJ. Expression profiling identifies genes that continue to respond to insulin in adipocytes made insulin-resistant by treatment with tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 2003;278:52298-306.
 133. Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, *et al.* Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J Biol Chem* 2003;278:46654-60.
 134. Castro-Chavez F, Yechoor VK, Saha PK, Martinez-Botas J, Wooten EC, Sharma S, *et al.* Coordinated upregulation of oxidative pathways and downregulation of lipid biosynthesis underlie obesity resistance in perilipin knockout mice: a microarray gene expression profile. *Diabetes* 2003;52:2666-74.
 135. Santamaria E, Avila MA, Latasa MU, Rubio A, Martin-Duce A, Lu SC, *et al.* Functional proteomics of nonalcoholic steatohepatitis: mitochondrial proteins as targets of S-adenosylmethionine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 3065-70.
 136. Sanchez JC, Chiappe D, Converset V, Hoogland C, Binz PA, Paesano S, *et al.* The mouse SWISS-2D PAGE database: a tool for proteomics study of diabetes and obesity. *Proteomics* 2001; 1:136-63.
 137. Mathers JC. Dietary strategies to reduce the burden of cancer and cardiovascular disease in the UK. *Br J Nutr* 2000;84 Suppl 2:S211-216.
 138. Edvardsson U, Alexandersson M, Brockenhuus von Lowenhielm H, Nystrom AC, Ljung B, Nilsson F, *et al.* A proteome analysis of livers from obese (ob/ob) mice treated with the peroxisome proliferator WY14,643. *Electrophoresis* 1999;20:935-42.
 139. Palou A, Serra F, Pico C. General aspects on the assessment of functional foods in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 1:S12-17.
 140. EC. Commission proposal on nutrition and health claims to better inform consumers and harmonise the market. <http://www.foodlaw.rdg.ac.uk/news/eu-03061.htm> (Commission Press Release IP/03/1022), 16 July 2003.
 141. Liu C, Wang XD, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell RM: Effects of physiological versus pharmacological beta-carotene supplementation on cell proliferation and histopathological changes in the lungs of cigarette smoke-exposed ferrets. *PG - 2245-53. Carcinogenesis* 2000;21.