

Nutrición, balance energético y obesidad

G. Frühbeck*, M. Sopena**, J. A. Martínez*, J. Salvador**

* Departamento de Fisiología y Nutrición. ** Departamento de Endocrinología.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

RESUMEN: El valor energético de alimentos y bebidas depende de su contenido en hidratos de carbono, lípidos y proteínas o alcohol y se utiliza en la producción de ATP y en procesos de recambio de las estructuras corporales. La energía neta se destina a cubrir el metabolismo basal, la actividad física y a la acción termogénica de los alimentos. Existen diferentes tablas de recomendaciones energéticas establecidas por distintos organismos e instituciones para diversas poblaciones. El balance entre la energía ingerida y la energía consumida es el principal determinante del peso corporal del adulto y afecta a la composición corporal. La evaluación de la composición corporal del organismo es compleja y depende de diferentes factores como la edad, el sexo y el ejercicio físico, así como del balance hormonal. La prevalencia de la obesidad, definida como la "excesiva acumulación de energía en forma de grasa", está aumentando en todos los países desarrollados y constituye un serio problema de salud pública por sus implicaciones en diabetes, dislipemias, hipertensión, cáncer y alteraciones cardiovasculares, entre otros. Los nuevos avances sugieren que en la obesidad están implicados componentes genéticos y neuroendocrinos además de otros factores como la dejadez y la glotonería, considerados anteriormente como prioritarios.

SUMMARY: Energy supply from foods and drinks depends upon carbohydrate, protein, lipid and alcohol content. Cells obtain the energy through a complex and integrated system of physico-chemical processes. The energy value of foods is applied for ATP formation, but also for nutrient utilization and turnover. Net energy from foods is expended for basal metabolism, thermic effect of food and physical activity. Total energy expenditure for human beings is displayed in different lists developed by national and international organisms and institutions. Energy balance and body weight are narrowly interrelated as well as body composition, which depends also of age, sex, exercise and neuroendocrine status. Obesity, is known as an excessive deposition

of fat for height, and it is associated with cancer, dislipemias, endocrine abnormalities, diabetes, etc. Recent advances suggest that genetic and neuroendocrine factors are more involved in obesity rather than gluttony or sloth as previously reported.

Palabras clave

Obesidad; peso corporal; leptina; agonistas adrenérgicos β_3 ; sustratos energéticos; gasto energético

Key words

Obesity; body weight regulation; leptin; β_3 -adrenergic agonists; fuel substrates; energy expenditure.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 47-54).

Valor energético de los alimentos

La energía para el mantenimiento de las funciones del organismo puede obtenerse a partir de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas y del alcohol presentes en los alimentos y bebidas (1,2). Las unidades tradicionales de medida del valor calórico de los alimentos son las kilocalorías (kcal), popularmente conocidas como Calorías (3). Actualmente, se tiende a emplear el kilojulio ($1\text{kJ}=0,24\text{ kcal}$).

El cálculo del valor energético de los nutrientes debe considerar las pérdidas en las heces y en la orina, habiéndose establecido los valores fisiológicos de combustión o de energía metabolizable para las proteínas e hidratos de carbono en 4 kcal/g, para las grasas en 9 kcal/g y para el alcohol en 7 kcal/g, (4). El agua de un alimento no aporta caloría alguna y puede representar una fracción importante y modificable del alimento. Las bebidas alcohólicas aportan las denominadas calorías "vacías", así definidas como consecuencia de que no proporcionan energía a partir de otros nutrientes energéticos diferentes al alcohol (5).

Metabolismo energético

Las células del organismo obtienen la energía y los componentes estructurales a partir de los alimentos y

de los depósitos de reserva mediante un conjunto altamente integrado de procesos físico-químicos, denominado metabolismo energético (6). El aprovechamiento de la energía de los alimentos por el organismo puede estimarse a través de medidas de calorimetría directa con cámaras herméticas y aisladas térmicamente, que permiten determinar el calor producido en unas circunstancias determinadas (7). Por otra parte, a través de la denominada calorimetría indirecta también se puede evaluar el gasto energético (8). Así, el equivalente calórico de oxígeno es 4,825 kcal/l en una dieta mixta (9). Los isótopos estables constituyen una nueva alternativa para determinar el gasto energético en diversas situaciones (10,11). El coeficiente respiratorio (relación entre CO₂ producido y O₂ consumido) depende de la distribución de sustratos ingeridos y permite, en algún caso, conocer posibles trastornos en su utilización dietética (12).

En reposo, el organismo obtiene energía fundamentalmente por oxidación de grasas con un bajo consumo de hidratos de carbono; sin embargo, al comienzo del ejercicio y durante un ejercicio prolongado, las proporciones de glucosa, ácidos grasos y otros sustratos energéticos consumidos pueden modificarse, en función de la duración, intensidad, tipo de actividad, del entrenamiento y la dieta previa (13). En periodos de ayuno de 12-18 horas el organismo utiliza inicialmente la glucosa y los ácidos grasos circulantes en la sangre, así como el glucógeno hepático y muscular, como fuentes de energía (14). Posteriormente, si el ayuno se prolonga, el organismo obtiene energía a partir de aminoácidos, que se utilizan directamente como sustratos energéticos o tras sufrir procesos de gluconeogénesis, así como de los triglicéridos acumulados en el tejido adiposo, que sufren reacciones de β -oxidación (15). Una utilización prolongada de lípidos como fuente energética conduce a una situación de cetosis. Las situaciones de embarazo y lactancia también requieren un aporte energético adicional para cubrir las demandas fisiológicas de esta situación (7). La obesidad se presenta como consecuencia de una acumulación de sustratos energéticos, fundamentalmente en forma de grasa, que no han sido utilizados y se almacenan en el tejido adiposo (16).

Necesidades energéticas

Las necesidades energéticas se definen como la cantidad de energía necesaria para mantener las funciones vitales, el crecimiento y un nivel apropiado de actividad física (17). En situaciones de equilibrio, el ajuste

entre la energía ingerida con los alimentos y el consumo energético diario se alcanza a través de diferentes mecanismos, que evitan grandes fluctuaciones en el peso a lo largo del tiempo y, por tanto, la desnutrición calórica y la obesidad (18).

La energía neta obtenida a partir de los alimentos tras las pérdidas a través de las heces, la orina o en forma de calor puede destinarse, fundamentalmente a cubrir el metabolismo basal, la actividad física y a la acción termogénica de los alimentos (19). En ciertas circunstancias, una parte del aporte energético de la dieta también se puede destinar al crecimiento de estructuras corporales, la producción de leche o el desarrollo del feto durante el embarazo. Sin embargo, la actividad mental aparentemente no influye sobre el gasto energético. El gasto energético global depende también, entre otros factores, de la edad, el sexo y la actividad desarrollada (19, 20).

El *metabolismo basal* (MB) o energía basal es aquella fracción del gasto energético destinada al mantenimiento de las funciones vitales y que se emplea fundamentalmente en procesos de transporte activo, que participan en diversas funciones como la actividad cardio-respiratoria, la excreción, el mantenimiento de la temperatura corporal, la ampliación y transmisión de señales, el mantenimiento del tono muscular, etc., así como en procesos de síntesis de biomoléculas (21). El valor de MB correlaciona mejor con la masa magra que con el peso o la superficie corporal (22), poniendo de manifiesto que el excesivo MB de los pacientes obesos es función directa de su mayor masa magra. El cálculo del metabolismo basal, cuando no se dispone de equipo para su evaluación directa, puede hacerse a través de diferentes ecuaciones o nomogramas (4).

El gasto basal aumentan con el peso y la altura, la superficie corporal, la fiebre (13% por cada °C superior a 37°C) y el embarazo (13% por cada kg extra de peso), mientras que disminuye con la edad (aprox. 2% por cada década a partir de los 20 años). Por otra parte, otros factores que también influyen en el metabolismo basal son el sexo (varón>mujer), la composición corporal y el balance neuro-endocrino (23). El MB representa el 65-75% del gasto energético total en individuos sedentarios. Por tanto, no es correcto formular una hipótesis etiológica de la obesidad basada exclusivamente en un ahorro energético como consecuencia de un reducido MB (24).

La actividad física es el segundo componente del consumo energético, que se suele clasificar en dife-

rentes categorías, aunque en su estimación siempre existe un cierto componente subjetivo. De acuerdo con estos criterios, el gasto energético para diferentes niveles de actividad se ha estimado en menos de 2,5 kcal/min para actividad sedentaria, entre 2,5 y 5 kcal/min para actividad ligera, entre 5 y 7 kcal/min para actividad moderada, entre 7,5 y 10 kcal/min, para actividad pesada y superior a 10 kcal/min para actividad muy pesada, respectivamente (4, 19).

La energía destinada a la actividad física depende también de la edad, el peso corporal y el sexo, existiendo tablas en las que se asignan valores en kcal/kg/hora para diferentes actividades o a través de Equivalentes Metabólicos (MET), que son múltiplos del MB basal, dependientes de la actividad desarrollada (18). Aunque los resultados son controvertidos, no existen datos definitivos que soporten la teoría de que, en general, el obeso realice menor actividad física que el no obeso. Tampoco se han obtenido resultados claros en lo referente al efecto del ejercicio sobre el metabolismo basal (21).

Además del metabolismo basal y la actividad física existen una serie de circunstancias que inducen gasto energético en situación de reposo (23, 25). El consumo energético adicional recibe el nombre de *termogénesis*, que puede clasificarse en termogénesis inducida por dieta y termogénesis inducida por otros factores como frío, cafeína o tabaco. La termogénesis secundaria a la alimentación es la más importante y comprende dos componentes:

- a) *Termogénesis obligatoria* es el consumo de energía destinado a los procesos de absorción, digestión e incorporación de nutrientes (26).
- b) *Termogénesis facultativa* es el resultado de la activación simpática que producen algunos alimentos, con producción de calor por desacoplamiento de la termogenina en el tejido adiposo (27).

En una dieta mixta, la termogénesis inducida por los alimentos no es superior al 10% del gasto energético total, siendo las proteínas las que conllevan la mayor parte de consumo por termogénesis inducida (15-25%), frente a valores intermedios de los glúcidos (8-12%) y menores de los lípidos (3-4%). La mayoría de estudios revelan una reducida respuesta termogénica a la alimentación en los obesos (25), si bien otros investigadores no encuentran diferencias respecto a individuos delgados (28). Además, se han descrito tipos de

obesos con defectos termogénicos, mientras otros presentan respuestas normales (29).

El metabolismo de noradrenalina no se modifica en pacientes obesos con la hipo o sobrealimentación, en contraste con lo que sucede en individuos delgados, sugiriendo una alteración del sistema simpático en obesos (13). No obstante, el posible defecto termogénico es improbable que constituya el único factor causante de la obesidad. Sin embargo, un mínimo ahorro calórico durante un prolongado período de tiempo puede resultar en un acúmulo graso significativo (30). En general, existe consenso de que la pérdida ponderal no normaliza la respuesta termogénica a la ingestión de glucosa (31). Los estudios dedicados a conocer la proporción de obesos con defecto termogénico muestran que alrededor de un tercio de ellos poseen termogénesis reducida, aspecto que es excepcional en individuos delgados (32). Se ha descrito también una disminución del gasto energético en hijos de padres obesos respecto al observado en hijos de padres no obesos (33), lo que sustenta el origen primario y la posible influencia genética de los defectos termogénicos (34). Entre los factores que afectan a la termogénesis están:

- *Factores genéticos y familiares*. La alteración en la termogénesis o en la activación simpática puede reconocer una causa genética, contribuyendo así a desequilibrar la ecuación ingreso vs. gasto (35). Se encuentra descrita una variabilidad genética del metabolismo basal (36), que igualmente puede ser responsable de un reducido gasto energético total.

- *Factores neurógenos*. El papel del sistema simpático, constituye la regulación neurogénica de la termogénesis y está mediado por la noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas en la grasa parda (37).

- *Factores hormonales*. Las hormonas tiroideas estimulan la termogénesis, debido probablemente a que ejercen un papel permisivo sobre la acción de las catecolaminas sobre el tejido adiposo pardo (38). La insulina estimula la termogénesis (39). El papel del glucagón es controvertido, pues para ejercer un efecto calorígeno se precisan concentraciones mucho más elevadas que las observadas en la sangre (40). Los glucocorticoides pueden ejercer un efecto supresor sobre la termogénesis, que se encuentra incrementada en pacientes con enfermedad de Addison (27), mientras que la hormona del crecimiento parece estar implicada en la lipólisis y consumo de O_2 en el tejido adiposo (41).

Balance energético: Peso y composición corporal

El balance entre la energía ingerida y la energía consumida es el principal factor determinante del peso corporal en los adultos y afecta al tamaño de los depósitos de tejido adiposo (27). Aunque es posible cierto grado de adaptación, es probable que el margen sea bastante estrecho. Este balance está controlado por mecanismos nerviosos a través de los centros hipotalámicos del hambre y la saciedad, por la eficacia de la utilización y producción de ATP y por la liberación del calor, así como por el balance endocrino, ya que algunas hormonas pueden inducir cambios sobre el apetito y la utilización energética (42, 43).

La ganancia de peso también depende de la distribución de sustratos energéticos, ya que los procesos de utilización y oxidación de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos están sujetos a diferentes mecanismos reguladores independientes (44). Las desviaciones en el balance energético, tanto a nivel de la ingesta de nutrientes como en su gasto por el organismo, pueden ser de diferente etiología u origen; sin embargo, en todas ellas se producen variaciones en el peso y se acompañan de cambios en la composición corporal. Por otra parte, la ingestión desproporcionada de nutrientes energéticos en relación al gasto induce alteraciones en el peso de una magnitud diferente a la meramente atribuible al desequilibrio calórico. Al parecer, el organismo dispone de mecanismos de adaptación, fundamentalmente ligados a la grasa parda y a la hiperproducción de hormonas tiroideas y somatotropina, que tienden a regular las pérdidas en forma de calor, lo cual brinda un cierto apoyo científico a algunos tipos de obesidad de origen metabólico (27).

Las ganancias o pérdidas de peso provocadas por un desequilibrio en la ingestión de nutrientes energéticos se acompañan fundamentalmente, pero no exclusivamente, de variaciones en los depósitos grasos. Así, se acepta que cada kilogramo de tejido adiposo equivale en promedio a 7700 kcal, aunque dependiendo de la composición del tejido graso ganado o perdido puede oscilar entre 2100 kcal y 8250 kcal (23, 45).

El establecimiento del peso saludable o deseable (en algunos textos antiguos denominado peso ideal) es difícil, por lo que se recurre a estimaciones poblacionales, en las que se relaciona el peso, en función de la altura y complexión, con las tasas de morbilidad y mortalidad (42). Una posible interpretación de los valores de peso consiste en considerar situaciones de

obesidad cuando se sobrepasa en un 20% el peso promedio ajustado a la altura y complexión. Otra forma de evaluar el peso en relación con la altura es el índice Quetelet o índice de masa corporal (BMI) obtenido como el cociente entre el peso (kg) y la altura (m) elevada al cuadrado, ya que este valor está estrechamente correlacionado con los depósitos grasos del organismo (46). La interpretación más universalmente aceptada de esta relación es aquella en la que valores entre 20 y 24,9 son indicativos de normalidad clínica, valores entre 25 y 29,9 indican sobrepeso y valores por encima de 30 son asignados a situaciones de obesidad, mientras que valores por debajo de 20 son encontrados en procesos de desnutrición calórica (4).

El organismo humano está constituido fundamentalmente por agua (50-70%), proteínas (12-20%), grasa (10-30%), minerales (5-10%), e hidratos de carbono (1-2%). La mujer tiene mayor proporción de grasa que el varón y menor contenido en proteína. La evaluación de la composición corporal del organismo es compleja (47), existiendo diversas formas y métodos para estimar y cuantificar los diferentes compartimentos que conforman el organismo (46, 48), entre los que cabe destacar:

- a) Análisis químicos directos de los componentes en biopsias y cadáveres.
- b) Técnicas de dilución con trazadores e isótopos estables.
- c) Técnicas gravimétricas y volumétricas basadas en la densidad.
- d) Balance metabólico
- e) Valoración del ^{40}K como índice del número de células.
- f) Técnicas de activación de neutrones.
- g) Técnicas antropométricas .
- h) Técnicas basadas en la conductividad eléctrica o por bioimpedancia.
- i) Técnicas de imagen, radiografía, tomografía computerizada y densitometría.
- j) Cuantificación de indicadores bioquímicos de la masa muscular.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el control de la obesidad no han resultado hasta el momento fructífero a causa del limitado conocimiento de la regulación del peso y la composición corporal. El reciente descubrimiento de la proteína ob o leptina, también llamada proteína de la obesidad (49), junto con la caracterización de los receptores de

agonistas adrenérgicos β_3 (50) constituyen nuevas vías para el conocimiento de los mecanismos implicados en el control del peso y la composición corporal (27). En cualquier caso, actualmente se reconoce que la precisión en el control de la ingesta y el gasto energético requiere una potente regulación por retroalimentación para establecer el tamaño de los depósitos de grasa corporal (51). Las reservas grasas del organismo son suficientemente altas como para verse afectadas de modo significativo por variaciones en la ingesta calórica, por lo que se postula, a la luz de los nuevos hallazgos, que el peso y la composición corporal podrían estar controlados por un eje con tres componentes interrelacionados: a) ingesta de alimentos; b) metabolismo y termogénesis; y c) depósitos grasos.

El apetito puede estar afectado por una serie de variables dietéticas (composición, distribución, etc.), individuales y medioambientales, a través de estímulos sensoriales y señales gastrointestinales mediados por hormonas y por nutrientes que pueden modular las sensaciones de hambre/saciedad por medio de neurotransmisores, aminoácidos y neurolépticos (52, 53). En estos procesos también pueden intervenir el sistema nervioso y diversas hormonas como GH, cortisol e insulina (54, 55). El segundo nivel de control puede encontrarse en la regulación del recambio de macromoléculas y la termogénesis, que dependen tanto del aporte energético de la dieta y su distribución como de señales eferentes de naturaleza neuroendocrina y que modulen la oxidación selectiva de las proteínas, las grasas y los hidratos de carbono (16, 40). Finalmente, el tercer nivel de control del balance energético estaría constituido por un sistema regulador o "lipostato" que a través de señales mediadas por la leptina envía información al sistema nervioso central sobre las reservas grasas existentes y promuevan después señales eferentes en las que los agonistas adrenérgicos y algunas hormonas homeorréticas afectarían al metabolismo lipídico específicamente (37, 56, 57).

Obesidad

Una de las más recientes definiciones de obesidad, que emana del Instituto Nacional de la Salud de USA hace referencia a la "excesiva acumulación de energía en forma de grasa", en contraste con el concepto de sobrepeso que indica un desequilibrio ponderal sobre la talla (58). La asociación de obesidad con una reducción de la expectativa de vida es un fenómeno an-

tiguamente conocido (59). Hoy en día está plenamente establecido que las personas obesas presentan un riesgo superior de desarrollo de insuficiencia cardiaca (60), hipertensión (61), metabopatías (62), diabetes mellitus (63) y cáncer (64) con respecto a la población no obesa, comportando una mayor mortalidad (65, 66). Estas evidencias justifican el constante esfuerzo científico llevado a cabo para conocer las bases fisiopatológicas y terapéuticas que rodean a la obesidad, en el que participan:

Factores genéticos y familiares. La coexistencia de obesidad en varios miembros de una misma familia ha suscitado el papel de los factores genéticos en el desarrollo de obesidad (36). De hecho, cuando uno de los padres es obeso, la probabilidad de que los hijos lo sean alcanza un 50%, proporción que se eleva al 80% si ambos padres presentan obesidad. Los resultados obtenidos en estudios basados sobre evolución de niños en contacto con los padres biológicos y adoptivos y los realizados sobre gemelos monocigóticos criados separadamente enfatizan la importancia de las influencias genéticas (67), aun cuando las influencias ambientales, como la conducta alimentaria, supone un factor interferente. Es probable que la influencia genética opere a través de alteraciones en el gasto más que en la ingesta energética, aunque existen numerosos puntos oscuros al respecto. El reciente descubrimiento de alta prevalencia de obesidad en personas con alteraciones genéticas en receptores β_3 y en la afinidad por la leptina ha reforzado la implicación genética en ciertos tipos de obesidad (49, 68, 69).

Factores Neuroendocrinos. Las señales del apetito y saciedad se elaboran en el hipotálamo (43). Así, el área ventromedial se ha relacionado con el centro de saciedad, mientras que el área lateral tiene conexión con el hambre (54). Los neurotransmisores que estimulan el apetito son la norepinefrina, por acción sobre receptores alfa-2, péptidos opiáceos (β -endorfina, encefalina y dinorfina), péptidos pancreáticos (neuropéptido Y y péptido YY) y galanina, entre otros (53). Las sustancias que inhiben el apetito incluyen dopamina, serotonina, colecistokinina, calcitonina, bombesina y glucagón (43). Las catecolaminas, actuando por receptores β -adrenérgicos actúan sobre hipotálamo lateral, mientras que serotonina lo hace en hipotálamo medial. Algunos neurotransmisores pueden influir en la selección de alimentos. Así, mientras las catecolaminas parecen favorecer la reducción de consumo proteico, la activación serotonin-

nérgica reduce la ingesta de carbohidratos (67). La participación de la insulina y el cortisol es fundamental para que los neurotransmisores ejerzan sus funciones sobre el apetito o la saciedad. La hiperinsulinemia relacionada con fenómenos de insulinoresistencia puede afectar la ingesta calórica a través de alterar la disponibilidad cerebral de determinados aminoácidos precursores, especialmente triptófano, lo que puede resultar en reducido tono serotoninérgico (70).

La obesidad, además, se caracteriza por alteraciones neuroendocrinológicas como son una reducida respuesta de hormona de crecimiento a la estimulación, una elevación de la cortisolemia y cortisoluria con respuesta reducida de ACTH a CRF y escasa respuesta de prolactina a TRH (27). Adicionalmente, se observa elevación del nivel de somatomedina C y un excesivo tono somatostatinérgico hipotalámico que genera la reducción de la secreción

de somatotropina (57). Todas estas alteraciones son parcialmente reversibles con la pérdida ponderal, pero su papel como causa o consecuencia de las alteraciones de los neuro-transmisores que pudieran justificar alteraciones en el comportamiento alimentario es desconocido (70). Aun cuando es difícil de asegurar, la posibilidad de que en determinados obesos el desarrollo de una alteración neurobiológica primaria resulte en trastornos del apetito con incremento de la ingesta calórica es una hipótesis aún no descartada (71, 72).

En resumen, los nuevos avances sugieren que en el desarrollo de la obesidad están implicados fundamentalmente factores genéticos y neuroendocrinos (73, 74) en mayor proporción de la que se atribuía hasta el presente, en oposición el papel de la dejadez y la glotonería (75-77). El reciente descubrimiento de la proteína UCP2 (termoguina) abre nuevos horizontes en la terapéutica de la obesidad (78).

BIBLIOGRAFIA

1. Stokes, G.B. Estimating the energy content of nutrients. *TIBS* 13, 422-425, 1988.
2. Mitchell, M.C., Herlong, H.F. Alcohol and nutrition: caloric value, bioenergetics and relationship to liver damage. *Ann. Rev. Nutr.* 6, 457-474, 1986.
3. Heymsfield, S.B., Darby, P.C., Muhlheim, L.S., Gallagher, D., Wolper, C., Allison, D.B. The calorie: myth, measurement, and reality. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1034-1041, 1995.
4. Pemberton, C.M. Manual de dietética de la Clínica Mayo, Medici, Barcelona, 1993.
5. Lands, W.E.M. Alcohol and energy intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1101-1106, 1995.
6. Dausch, J.G. The problem of obesity: Fundamental concepts of energy metabolism. *Crit. Rev. Food Science and Nutrition* 31, 272-298, 1992.
7. Jéquier, E., Acheson, K., Schutz, Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Ann. Rev. Nutr.* 7, 187-208, 1987.
8. Seale, J.L. Energy expenditure measurements in relation to energy requirements. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1042-1046, 1995.
9. Linder, M. Nutrition. Eunsa, Pamplona, 1992.
10. Martínez, J.A., Hellerstein, M.K., Montreal, I. Neese, R.A., Viteri, F.E. Isotopos estables en el diagnóstico y la investigación biomédica. *Rev. Med. Navarra* 39, 21-32, 1995.
11. Warwick, P.M., Bains, J. Energy expenditure: composition between factorial intake-balance and doubly labelled water measures. *Am. J. Clin. Nutr.* 63, 15-21, 1996.
12. Flatt, J.P. Body composition, respiratory quotient, and weight maintenance. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1107-1017, 1995.
13. Coyle, E.F. Substrate utilization during exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 968-979, 1995.
14. Waterlow, J.C. Metabolic adaptation to low intakes of energy and protein. *Ann. Rev. Nutr.* 6, 495-526, 1986.
15. Felig, P., Cunningham, J., Levitt, M., Hendler, R., Nadel, E. Energy expenditure in obesity in fasting and postprandial state. *Am. J. Physiol.* 244, 45-51, 1993.
16. Schutz, Y. Macronutrients and energy balance in obesity. *Metabolism* 44, 7-11, 1995.
17. Friedman, M.I. Control of energy intake by energy metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1096-1100, 1995.
18. Comité FAO/OMS/ONU. Necesidades de energía y proteínas. Informe 724, Ginebra 1985.
19. Goran, M.I. Variation in energy expenditure in humans. *Obes. Res.* 3, 59-66, 1995.
20. Dietz, W.H., Bandini, L.G., Morelli, J.A., Peers, K.F., Ching, P.L. Effect of sedentary activities on resting metabolic rate. *Am. J. Clin. Nutr.* 59, 556-559, 1994.
21. Pencharz, P.B., Azcue, M.P. Measuring resting energy expenditure in clinical practice. *J. Pediatr.* 127, 269-271, 1995.
22. Roza, A.M., Shizgal, H.M., The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 168-182, 1984.

23. Weinsier, R.L., Nelson, K.M., Hewnsrud, D.D., Darnell, B.E., Hunter, G.R., Schutz, Y. Metabolic predictors of obesity. *J. Clin. Invest.* 95, 980-985, 1995.
24. Ravussin, E. Metabolic differences and the development of obesity. *Metabolism* 44, 12-14, 1995.
25. Tataranni, P.A., Larson, D.E., Snitker, S., Ravussin, E. Thermic effect of food in humans: methods and results from use of a respiratory chamber. *Am. J. Clin. Nutr.* 61, 1013-1019, 1995.
26. Rothwell, N.J., Stock, M.J., A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 281, 31-35, 1979.
27. Björntorp, P., Brodoff, B.N. Obesity. J.B. Lippincott Co, New York, 1992.
28. Anton-Kuchly, B., Laval, J., Choukroun, M.L., Manciet, G., Roger, P., Varenne, P. Postprandial thermogenesis and hormonal release in lean and obese subjects. *J. Physiol. (Paris)* 80, 321-329, 1985.
29. Jequier, E. Energy Expenditure in obesity. *Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 563-580, 1984.
30. Welle, S. Sympathetic nervous system and intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1118-1122, 1995.
31. Bessard, T., Schutz, Y., Jequier, E. Energy expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.* 38, 680-693, 1983.
32. Ravussin, E. Low resting metabolic rate as a risk factor for weight gain: role of the sympathetic nervous system. *Int. J. Obesity* 19, 8-9, 1995.
33. Molnar, D., Varga, P., Rubecz, I., Hamar, A., Mestyán, J. Food-induced thermogenesis in obese children. *Eur. J. Pediatr.* 144, 27-31, 1985.
34. Bouchard, C., Tremblay, A., Nadeau, A. Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. *Metabolism* 38, 364-370, 1989.
35. de-Groot, L.C., van-Staveren, W.A. Reduced physical activity and its association with obesity. *Nutr. Rev.* 53, 11-13, 1995.
36. Sørensen, T.I.A. The genetics of obesity. *Metabolism* 44, 4-6, 1995.
37. Kaiyala, K.J., Woods, S.C., Schwartz, M.W. New model for the regulation of energy balance and adiposity by the CNS. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1123-1134, 1995.
38. Danforth Jr, E., Burger, A. The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure. *Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 581-595, 1984.
39. Seydoux, J., Trimble, E.R., Boullaud, F. Modulation of β -oxidation and proton conductance pathway of brown adipose tissue in hypo- and hyperinsulinemic states. *FEBS Letters* 166, 141-145, 1984.
40. Kuroshima, A., Yahata, T., Habara, Y., Ohno, T. Hormonal regulation of brown adipose tissue with special reference to the participation of the endocrine pancreas. *J. Thermal Biology* 12, 234-246, 1984.
41. Pascual, M., Larralde, J., Martínez, J.A. Insulin-like growth factor (IGF-I) affects plasma lipid profile and inhibits the lipolytic action of growth hormone (GH) in isolated adipocytes. *Life Sci.* 57, 1213-1218, 1995.
42. Garrow, J.J., James, W.P.T. Human nutrition. Churchill-Livingstone, Londres, 1993.
43. Weigle, D.S. Appetite and body composition regulation. *FASEB J.* 8, 302-310, 1994.
44. Horton, T.J., Drougas, H. Brachey, A., Reed, G.W., Peters, J.C., Hill, J.O. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 19-29, 1995.
45. Portillo, M.P. Tejido adiposo y movilización lipídica. *Nutrición Clínica* 5, 41-50, 1995.
46. Forbes, G.B. Human body composition. Springer-Verlag, Berlin, 1986.
47. Heymsfield, S.B., Matthews, D. Body composition: research and clinical advances- J. Parenter. *Enteral. Nutr.* 18, 91-103, 1994.
48. Lean, M.E.J., Han, T.S., Deuremberg, P. Predicting body composition from simple anthropometric measurements. *Am. J. Clin. Nutr.* 63, 4-14, 1996.
49. Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269, 543-546, 1995.
50. Clément, K., Vaisse, C., Manning, B.S.T., Basdevant, A., Guy-Grand, B., Ruiz, J., Silver, K.D., Shuldiner, A.R., Froguel, P., Strosberg, A.D. Genetic variation in the β 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patient with morbid obesity. *N. Engl. J. Med.* 333, 352-354, 1995.
51. Rink, T.J. In search of a satiety factor. *Nature* 372, 406-407, 1994.
52. Brunani, A., Invitti, C., Dubini, A., Piccoletti, R., Bendinelli, P., Marini, P., Pezzoli, G., Ramella, G., Calogero, A., Cavagnini, F. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of SRIH, beta-endorphin, CRH, NPY and GHRH in obese and normal weight subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 19, 17-21, 1995.
53. Bray, G.A. Treatment for obesity: a nutrient balance/nutrient partition approach. *Nutr. Rev.* 49, 33-45, 1991.
54. Bray, G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J. Nutr.* 121, 1146-1162, 1991.
55. Campfield, L.A., Smith, F.J., Guisez, Y., Devos, R., Burn, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269, 546-549, 1995.
56. Macdonald, I.A. Advances in our understanding of the role of the sympathetic nervous system in obesity. *Int. J. Obesity* 19, 2-7, 1995.
57. Hussain M.A., Schmitz, O., Froesch, E.R. Growth hormone, insulin, and insulin-like growth factor I: revisiting the food and famine theory. *NIPS* 10, 81-92, 1995.
58. Kuczmarski, R.J., Flegal, K.M., Campbell, S.M., Johnson, C.L. Increa-

sing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Survey 1960-1991. *JAMA* 272, 205-211, 1994.

59. Chadwick, J. Mann, W.N. Medical works of Hippocrates. Blackwell, Oxford, 1950.

60. Stern, M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease. *Metabolism* 44, 1-3, 1995.

61. O'Keefe, J.H. Jr, Lavie, C.J. Jr, McCallister, B.D. Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin. Proc.* 70, 69-79, 1995.

62. Ferrannini, E. Metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 44, 15-17, 1995.

63. Widen, E., Lehto, M., Kanninen, T., Walston, J., Shuldiner, A.R., Groop, L.C. Association of a polymorphism in the β 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in finns. *N. Engl. J. Med.* 333, 348-351, 1995.

64. Deslypere, J.P. Obesity and Cancer. *Metabolism* 44, 24-27, 1995.

65. Bray, G.A. Pathophysiology of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 488-494, 1992.

66. Pi-Sunyer, F.X. Medical hazards of obesity. *Ann. Intern. Med.* 110, 655-660, 1993.

67. Stunkard, A.J. Current views on obesity. *Am. J. Med.* 100, 230-236, 1996.

68. Arner, P. The β 3-adrenergic receptor - a cause and cure of obesity. *New. Engl. J. Med.* 333, 382-383, 1995.

69. Astrup, A. The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity. *Int. J. Obesity* 19, 24-28, 1995.

70. Jeanrenaud, B. Insulin, corticosterone and the autonomic system: a viewpoint. *Diabetologia* 38, 998-1002, 1995.

71. Hirsch, J. Herman Award lecture, 1994: establishing a biologic basis for human obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 615-

618, 1994.

72. National Task Force on the prevention and treatment of obesity. Weight cycling. *JAMA* 272, 1196-1202, 1994.

73. Björntorp, P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 44, S21-23, 1995.

74. Bonn, D. Overexpression of ob gene in obesity. *Lancet* 346, 764, 1995.

75. Prentice, A.M., Jebb, S.A. Obesity: gluttony or sloth?. *Brit. Med. J.* 311, 437-439, 1995.

76. Bouchard, C., Pérusse, L. Genetics of obesity. *Annu. Rev. Nutr.* 13, 337-354, 1993.

77. Foreyt, J., Goodrick, K. The ultimate triumph of obesity. *Lancet* 346, 134-135, 1995.

78. Fleurg C. Surwit RS, Ricquier D. Warden CH. Uncoupling protein 2: a novel gene linked to obesity *Nature gen* 15, 269-272, 1997.