

MONOGRAFÍAS MÉDICAS

Las bases metabólicas y genéticas de la obesidad

ROBERTO LLAMAS*

La obesidad es una perturbación metabólica sumamente compleja y muy frecuente, cuyos efectos nocivos sobre la salud y la duración de la vida son de sobra conocidos. Si bien en último análisis la obesidad es el resultado del exceso en la ingestión de alimentos, o sea de calorías, en relación con los gastos energéticos, de tal modo que el superávit de este balance positivo se acumula en forma de depósitos grasos, los mecanismos que la condicionan son muy diversos e imperfectamente conocidos. Entre ellos aparecen como de primordial importancia los factores constitucionales, de naturaleza estrictamente personal, y muy probablemente de tipo genético, que llevan a la hiperfagia y a la disminución en el gasto calórico, con anomalías importantes en las actividades endocrinas y enzimáticas relacionadas con el aprovechamiento metabólico de los nutrimentos, particularmente de los hidratos de carbono y de las grasas. Tales anomalías se inician, a las veces, desde la vida intrauterina o en los primeros años de la vida.

El estudio de la obesidad experimental, lograda en ratas y ratones mediante lesiones producidas en el hipotálamo o por estimulación de ese centro nervioso, o bien por la obtención de diversas cepas de animales obesos mutantes, ha sido particularmente fructífero para el conocimiento de las múltiples alteraciones que

el trastorno origina; tales animales constituyen verdaderos modelos experimentales, aplicables a la investigación de la obesidad en el hombre.

En esta exposición habremos de referirnos en primer término a la obesidad experimental, y posteriormente a la obesidad en la especie humana.

Obesidad experimental

Obesidad por lesiones hipotalámicas

El hipotálamo regula la sensación de hambre por medio de su centro de saciedad. En el hombre las lesiones de ese centro nervioso, en el curso de padecimientos diversos, llegan a producir obesidad, consecuencia de la hiperfagia; en otros casos se explica por perturbaciones funcionales de esa estructura, sin que existan lesiones anatómicas clínicamente demostrables. En ocasiones la obesidad humana aparece sin verdadero exceso en la ingestión de nutrimentos.

En términos generales, las lesiones del hipotálamo en la rata originan hiperfagia y como consecuencia obesidad. Es muy importante el hecho de que lesiones quirúrgicas del núcleo medio ventral, que no producen hiperfagia, originen gran acumulación de grasa en ratas mantenidas con dietas *ad libitum* o con dietas controladas, normales en contenido calórico. Se deduce de tales experimentos que las lesiones así provocadas conducen a la obesidad no solamente por provocar hiperfagia, sino por originar alteraciones metabólicas

* Académico titular. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

primarias. La confirmación de estos hallazgos habrá de ser de gran importancia para comprender mejor la participación del hipotálamo en la génesis de la obesidad.¹ Los cortes laterales y medio ventrales producen hiperfagia y obesidad. Los cortes medio ventrales, con cortes previos laterales ejercen el mismo efecto.² Las lesiones medio ventrales, o la denervación de esa área, originan hiperinsulinemia, lo que podría conducir a la obesidad aún en ausencia de hiperfagia.³

Esto parece confirmarse por el hecho de que la vagotomía completa, en ratas con lesiones medio ventrales, produce descensos en la cantidad de insulina circulante y hace desaparecer la obesidad al disminuir la sensación de hambre y la ingestión de alimentos. Probablemente este tipo de lesión hipotalámica sea seguida de aumento de actividad vagal, y el vago puede desempeñar importante papel en la aparición de hiperinsulinemia.⁴

La hiperfagia y la obesidad por lesiones quirúrgicas del hipotálamo disminuyen cuando además se producen lesiones en el cerebro medio, que por sí solas no las modifican; estas lesiones hacen descender notablemente el contenido cerebral de serotonina, lo que sugiere que esta sustancia desempeña algún papel importante en la aparición de hiperfagia y de obesidad.⁵ La interrupción quirúrgica de las conexiones caudales o posteriores del hipotálamo basal medio es muy efectiva para producir obesidad por hiperfagia en la rata macho; la hiperfagia en las hembras puede ser atenuada mediante inyecciones diarias de estradiol.⁶ Ratas a las que se les provocan lesiones electrolíticas del núcleo medio ventral se hacen obesas; las previamente obesas no aumentan más de peso.⁷ La estimulación eléctrica del hipotálamo lateral produce hiperfagia y obesidad, con aumento de la glucemia y de la insulina inmunorreactiva en el plasma; como estas anomalías se normalizan cuando el animal baja de peso por restricción en la dieta, se considera que son consecuencia y no causa de la obesidad.⁸

Se acepta, sin embargo, que la regulación de los depósitos energéticos del organismo se logra por las concentraciones de insulina y de glucosa circulantes. En relación con lo dicho antes acerca de la intervención de la serotonina en la aparición de hiperfagia y de obesidad, es de señalarse que las aplicaciones intracerebrales de p-clorofenilalanina hacen que la serotonina disminuya notablemente en ese centro nervioso; en tales circunstancias aparece hiperfagia inmediata, cuyo grado es directamente proporcional a las dosis de p-clorofenilalanina aplicadas. Se acepta, en consecuencia, que lesiones hipotalámicas o deficiencias en la dieta, que conduzcan a disminuciones de serotonina en los centros nerviosos, son, o pueden ser, causa de hiperfagia y obesidad.⁹ El área paraventricular del hipotálamo se considera como el sitio crítico que regula la ingestión de alimentos; los cortes laterales y sagitales originan hiperfagia y obesidad, así como el corte cau-

dal del núcleo paraventricular. Por lo contrario, otros lugares de dicha área actúan como centros de saciedad.¹⁰

Es importante comparar los síndromes de obesidad en la rata producidos por lesiones hipotalámicas o por ovariectomía; la obesidad de origen ovárico, en la rata adulta, es independiente del gusto de los alimentos que se le suministran, es decir, el animal los ingerirá en exceso a pesar de que se les agregue quinina y adquieran sabor amargo desagradable; en la obesidad hipotalámica no ingiere esos alimentos; se considera, por lo tanto, que ambas modalidades representan dos diferentes anomalías nutricionales, mediadas por mecanismos neurales distintos.¹¹

PRINCIPALES ANORMALIDADES METABÓLICAS EN LA OBESIDAD POR LESIONES HIPOTALÁMICAS. En ratas con lesiones medio ventrales se modifica la utilización del acetato, lo que puede favorecer su incorporación en ácidos grasos aún en ausencia de hiperfagia.¹² En este mismo tipo de obesidad la utilización de la glucosa, es decir, su oxidación y su incorporación en ácidos grasos en el tejido adiposo, es mayor que en los animales normales; se estimula la síntesis del glucógeno y disminuyen tanto la incorporación del piruvato a glicérido glicerol y a ácidos grasos, así como la oxidación del piruvato en el ciclo de Krebs. La hiperinsulinemia y la hiperglucemia son constantes.¹³ Aparentemente se estimula la gluconeogénesis.¹⁴

Obesidad producida por el glutamato de sodio

La administración de glutamato de sodio durante el periodo neonatal a ratones y ratas origina obesidad, hipogonadismo e hipotiroidismo; la sustancia destruye el núcleo arcuato hipotalámico. La ingestión de alimentos no aumenta sensiblemente. Ascenden tanto la insulina como la glucosa en la sangre y ambas anomalías desaparecen cuando los animales no reciben alimentos.^{15, 16} Además, en el ratón aumenta el peso de la grasa epididimal y la lipólisis inducida por la adrenalina en los adipocitos aislados se deprime sensiblemente.¹⁷

Obesidad producida por la aurotioglucosa

Existe hiperfagia y se originan cambios importantes en las macromoléculas integrantes del tejido conjuntivo.¹⁸

Obesidad de naturaleza genética en ratones y ratas

Se ha logrado la obtención de diversas cepas mutantes de ratones y de ratas genéticamente obesos.

10. Ratones obesos hiperglucémicos (ob/ob); síndrome de obesidad-diabetes.
20. Ratones obesos DBDB.
30. Ratones KK
40. Ratones NZO
50. Ratón amarillo obeso
60. Ratas obesas Zucker.

70. Ratas espontáneamente obesas, con hipertensión arterial y aterosclerosis.

80. Rata obesa del desierto (*Psammomys obesus*).

En el ratón obeso diabético (ob/ob) el carácter patológico se transmite por un gene recesivo. En los tipos KK y N2O la herencia es de tipo poligénico. En el amarillo obeso se hereda por un par de genes dominantes. La obesidad fenotípica de la rata espontáneamente obesa se transmite como carácter recesivo.

ANOMALÍAS METABÓLICAS EN RATONES Y RATAS GENÉTICAMENTE OBESOS. Son particularmente importantes las que se refieren a la insulina, hormona lipogénica por excelencia.

Hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia, hiperglucemia y obesidad son características comunes. En la rata Zucker la respuesta a los estímulos insulinogénicos, tales como la glucosa y la L leucina, es de mayor magnitud que en las normales; la hiperinsulinemia resultante se explica, por lo menos en forma parcial, por la existencia de anomalías primarias, de naturaleza heredable, de las células beta pancreáticas, cuya capacidad funcional es superior a la normal.¹⁹ En esta misma cepa de ratas obesas existe marcada hiperplasia de las células beta; la hiperplasia progresa con la edad y con el aumento de ácidos grasos libres y de triglicéridos en el plasma.²⁰ En el ratón obeso hiperglucémico la hiperinsulinemia es hallazgo común, lo que se considera como factor de estimulación crónica sobre el tejido adiposo que conduce a la hiperlipogénesis y a la obesidad.²¹ En este mismo tipo de ratón ha sido estudiada la liberación de insulina en células beta aisladas; estas son más sensibles a la glucosa como estímulo insulinogénico y como consecuencia se libera más insulina. Los islotes de Langerhans son de tamaño mayor al normal.²² El aumento a la respuesta insulinogénica persiste a pesar de la restricción de alimentos; sin embargo, en estos ratones la hipersecreción de insulina, considerada como primaria, no parece ser el defecto genético que condiciona a la obesidad, porque los animales permanecen hiperfágicos, obesos, hiperglucémicos y resistentes a los efectos de la hormona, cuando se restringe su producción mediante tratamiento con estreptozotocina.²³ Además, en este tipo de ratón obeso el hiperinsulinismo no parece determinar en todos los casos y en forma directa el grado de obesidad, debido a que se logra hacerla aumentar cuando se agregan grasas a la dieta y se restringen los hidratos de carbono; en estas condiciones disminuye notablemente la hiperinsulinemia.^{24, 25}

Unión de la insulina a sus receptores específicos en ratones y ratas genéticamente obesos. Por lo general, el aumento de peso en ratones y ratas hace que disminuya la capacidad de unión de la insulina a sus receptores específicos; el mismo fenómeno se aprecia cuando los animales normales envejecen. En los obesos la disminución se correlaciona con el aumento de la insulina plasmática y se explica, probablemente, por

baja en el número de los receptores, debido a que no son normalmente reemplazables.^{26, 27} En los animales obesos disminuye el número de los receptores tanto en el tejido adiposo, hígado, miocardio, músculo esquelético, linfocitos y monocitos circulantes.²⁸⁻³² La capacidad de unión a la insulina en la membrana del adipocito se reduce al cuarenta por ciento en la rata obesa Zucker y se relaciona con las concentraciones de glucosa circulante en todo tipo de ratas.³³

La sensibilidad a la insulina disminuye en los animales obesos.^{34, 35}

Gluconeogénesis. En el ratón obeso hiperglucémico aumenta la gluconeogénesis, lo que puede contribuir a mantener la hiperglucemia y la resistencia o poca sensibilidad a la insulina.³⁶

MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DE LA INSULINA EN LA OBESIDAD DE TIPO GENÉTICO. Mediante procedimientos de radioinmunoensayo, ensayo de radiorreceptores y bioensayo, se ha demostrado que tanto la proinsulina, la insulina, así como el glucagon, tuvieron exactamente las mismas características en ratas obesas y en no obesas. Esto excluye la posibilidad de que modificaciones estructurales o funcionales de tales hormonas pudieran explicar las anomalías metabólicas con ellas relacionadas en este tipo de obesidad.³⁷

HIPERLIPIDEMIAS EN ANIMALES GENÉTICAMENTE OBESOS. Tanto en ratones como en ratas existe hipertrigliceridemia; aumentan a su vez el colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos libres, lo que conduce a fácil aparición de aterosclerosis.³⁸⁻⁴⁰

ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS LIPOGENÉTICAS EN RATAS Y RATONES MUTANTES OBESOS. La biosíntesis de los lípidos se lleva al cabo en el hígado y en el tejido adiposo fundamentalmente, a partir de precursores diversos como son la glucosa, piruvato, acetato y alfa glicerofosfato. En condiciones normales la capacidad del tejido adiposo para la síntesis de grasas se considera como de poca magnitud, pero en la obesidad aumenta sensiblemente por mayor actividad de sus enzimas lipogénicas; este aumento de actividad es muy probablemente de tipo adaptativo, consecuencia y no causa de la obesidad, pero no se puede dejar de pensar que en algunas ocasiones sea una modificación primaria y se convierta en factor etiológico de la misma. En ratones genéticamente obesos se eleva la actividad de la 6-fosfoglucoeshidrogenasa, acetilcoenzima A carboxilasa, ATP citrato liasa y de la enzima málica en el tejido adiposo, así como la de enzimas glucolíticas y gluconeogénicas en el hígado.⁴¹ En ratones obesos ob/ob y DBDB aumenta la actividad de la glicerolquinasa en el tejido adiposo; el aumento se relaciona con el grado de obesidad, hiperinsulinemia e hiperglucemia.⁴² En el ratón obeso diabético se eleva la actividad de la lipoproteinlipasa.⁴³ En general, la síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo y en el hígado es

más rápida en estos animales, sobre todo en el adiposo, lo que contrasta con lo observado en los normales.⁴⁴⁻⁴⁷ Se eleva la actividad de la sintetasa de ácidos grasos por mayor síntesis de novo de la enzima.⁴⁸ Aumenta la actividad de la glicerolquinasa, enzima que metaboliza al alfa glicerofosfato, sustancia que deriva fundamentalmente de la glucólisis de la glucosa que llega al adipocito y que establece importantes conexiones entre el metabolismo de los hidratos de carbono y el de las grasas. Se considera que el aumento de actividad de la glicerolquinasa es probablemente secundario a la obesidad y sobre todo a la hiperinsulinemia y no debida a las mutaciones específicas que caracterizan a los animales ob/ob y DBDB.⁴⁹ La lipogénesis hepática aumenta en ratas obesas por elevación de la actividad de las enzimas málica y de escisión del citrato; en el tejido adiposo sucede otro tanto. La lipogénesis hepática puede estar íntimamente relacionada con la hiperlipidemia y con el aumento de tamaño de los adipocitos en la rata Zucker.^{50, 51} La actividad de la desaturasa del ácido esteárico aumenta sensiblemente en el tejido adiposo y en el hígado de ratones obesos hiper glucémicos.⁵²

DIETAS CON ALTO CONTENIDO EN GRASAS Y OBESIDAD.

En el ratón hecho obeso por dieta con alto contenido en manteca aumenta el tamaño de los adipocitos y se conserva su número; la insulina y la glucosa en la sangre permanecen normales y desciende notablemente la lipogénesis basal, tanto en los adipocitos como en el hígado; este tipo de obesidad es el resultado del acúmulo directo de los ácidos grasos de la dieta, esterificados para formar triglicéridos con el glicerol formado a partir de la glucosa circulante.⁵³ Su mecanismo de producción es enteramente distinto al de la obesidad originada por la excesiva ingestión de hidratos de carbono. Se ha demostrado, en efecto, que la conversión de glucosa a ácidos grasos es mucho mayor en los animales alimentados con hidratos de carbono que en los alimentados con grasas; en éstos buena parte de la glucosa es transformada en glicérido glicerol, el cual puede servir como sustrato para la gluconeogénesis.⁵⁴ La insulina plasmática, incluso, disminuye en ratones obesos y normales a los que se suministra dieta rica en grasa, y se limita en ellos la conversión de glucosa a ácidos grasos libres, al tiempo que aumenta la sensibilidad a aquella hormona.⁵⁵

GLÁNDULAS DE SECRECIÓN INTERNA Y OBESIDAD DE TIPO GENÉTICO. *Glándulas suprarrenales.* En el ratón obeso hiper glucémico aparece hipertrofia de la corteza suprarrenal, por crecimiento, sobre todo, de la zona fascicular de la corteza y se eleva la secreción de los corticosteroides; débese la hipertrofia a la mayor producción de corticotrofina (HACT) hipofisaria. El aumento en la elaboración de glucocorticosteroides forma parte del síndrome obesidad-diabetes y contribuye a elevar la resistencia a la insulina que es una

de sus características. Es probable que el aumento en la secreción de HACT se deba a las perturbaciones en las funciones hipotalámicas existentes en estos animales. Se considera que el hiperadrenocorticismismo no es de importancia etiológica primaria para el desarrollo del síndrome obesidad-diabetes, pero no se descarta la posibilidad de que elevaciones prolongadas en la secreción de corticosteroides contribuya a su aparición.⁵⁶⁻⁶¹ Por lo que se refiere a las catecolaminas, la concentración de norepinefrina en el hipotálamo y en el talencéfalo de mutantes obesos ob/ob y DBDB es significativamente mayor que en los animales normales.⁶²

Hipófisis. La hipofisectomía completa origina moderada baja de peso en ratones obesos, pero no elimina la obesidad. Se acepta que ni la pituitaria ni las estructuras orgánicas cuyas funciones son reguladas por ella, representan sitios de las anomalías genéticas primarias que mantienen la obesidad en este tipo de ratón (ob/ob) en el cual se observa descenso de la somatotropina y de la prolactina en el plasma, debido, muy probablemente, a defectos en la regulación que el hipotálamo ejerce normalmente sobre la hipófisis.^{63, 64} Estos mismos cambios se ven en ratones obesos por aurotioglucosa.⁶⁵

Glándula tiroides. Es probable que los ratones obesos hiper glucémicos sean hipotiroideos porque su consumo de oxígeno es bajo y la captación del radioyodo se abate. Además, el animal obeso requiere cantidades mayores de tiroxina (y de adrenalina) para estimular la lipólisis basal en el tejido adiposo. La anomalía se corrige cuando se les trata con triiodotironina o con tiroxina.⁶⁶

Gonadas. En el ratón obeso hiper glucémico existe hipogonadismo; se explica por la probable inmadurez persistente del eje hipotálamo-hipófisis, lo que hace que esta última no sea estimulada normalmente.⁶⁷

Otros factores hormonales. Vasopresina. En el ratón normal la vasopresina inhibe la síntesis de ácidos grasos y de colesterol; en el ratón obeso ob/ob no se aprecian estos efectos.⁶⁸

Glucagon. En los ratones obesos diabéticos existe aumento del glucagon circulante debido a la hiper glucemia. La hiper glucemia parece ser una de las anomalías genéticas en estos animales, y es evidente la íntima relación que existe entre la obesidad y la diabetes de estos mutantes y la obesidad y la diabetes en el hombre.⁶⁹ La baja de peso hace descender el glucagon, conjuntamente con la insulina y glucosa circulantes.^{70, 71}

INFLUENCIAS DEL MEDIO INTERNO SOBRE LA OBESIDAD EN MUTANTES OBESOS Y POR ESTIMULACIÓN HIPOTALÁMICA. Los cambios del medio interno son de particular importancia en la aparición de la obesidad por hiperfagia, y más aún en la obesidad en la cual la ingestión de alimentos no se aparta sensiblemente de lo normal. Se ha visto que los injertos de grasa epididimal o

subcutánea de ratones obesos mutantes a ratones sanos disminuyen de tamaño; por lo contrario, los adipocitos de ratones normales aumentan de tamaño cuando son transplantados al obeso; se deduce de lo anterior que el medio interno es más importante que el tejido adiposo por sí mismo, en lo que a su crecimiento se refiere.^{72, 73} La participación de factores humorales en la regulación del peso corporal se ha estudiado en ratas parabióticas: ratas obesas por estimulación eléctrica del hipotálamo lateral son colocadas en parabiosis con ratas normales; en la parabiótica normal aparece hipofagia, disminuye el peso y su contenido en grasa; tales efectos se atribuyen a la transmisión de algún factor de saciedad que no actúa en la obesa por ser refractaria a su acción o bien por no producirlo en cantidad suficiente. La rata obesa se hace aún más obesa. El factor de saciedad no es, probablemente, la insulina ni el glucagón ni ninguno de los nutrientes circulantes más importantes.^{75, 76}

En ratas y ratones genéticamente obesos la oxidación de las grasas es menor que en los animales no obesos y la hiperfagia puede ser de importancia secundaria como factor de obesidad.^{77, 78} Finalmente, el transporte de la glucosa en el intestino del ratón obeso se acelera en relación con lo que acontece en lo normal.⁷⁹

Obesidad en la especie humana

Anomalías metabólicas en la obesidad.

Producción de insulina. Cantidades pequeñas de glucosa aplicadas por vía venosa dan lugar a la secreción de dos veces más insulina en ciertas personas obesas que en las normales.⁸⁰ Los obesos con esta respuesta insulogénica elevada son los que posteriormente se hacen diabéticos.⁸¹ En personas muy obesas el hiperinsulinismo es constante; existe baja tolerancia a la glucosa y aumentan el glicérol y la adrenalina circulantes. El ejercicio físico hace descender las cifras de insulina en el plasma y aumenta la sensibilidad periférica a la hormona a medida que disminuye la masa del tejido adiposo.⁸² Se ha descrito un cuadro de hiperinsulinismo, debido a mayor actividad primaria de las células beta, que se caracteriza por hiperinsulinemia y a las veces por sobreproducción de proinsulina; sus manifestaciones clínicas predominantes son obesidad y trastornos neuropsiquiátricos.⁸³ El solo aumento en la ingestión de alimentos produjo, en personas normales, aumento de la insulina plasmática en ayunas, así como de los triglicéridos y de la glucosa; como el peso corporal ascendió muy poco, se deduce que tales cambios fueron debidos no a la obesidad, en este caso inexistente, sino a aumento en la ingestión de calorías.⁸⁴ En niños obesos de toda edad, incluyendo a menores de cinco años, el hiperinsulinismo es constante y probablemente existe desde antes de que la obesidad se inicie; actuaría, por lo tanto, como factor primario o etiológico de la anomalía y no como consecuencia de la misma.⁸⁵

Unión de la insulina a sus receptores específicos. En la obesidad humana existe relación entre el grado de hiperinsulinemia y la pérdida de sus receptores específicos, tanto en el tejido adiposo, como en las membranas celulares hepáticas, el miocardio y los monocitos y linfocitos circulantes. La disminución de la unión de la insulina a sus receptores específicos explica la resistencia a la misma en la obesidad.⁸⁶⁻⁹⁰

Hiperlipidemias en la obesidad humana. La hipertrigliceridemia es característica de la obesidad; se relaciona íntimamente con las concentraciones de insulina circulante y no con el estado nutricional propiamente dicho. La hiperinsulinemia estimula anormalmente la síntesis hepática de triglicéridos y de colesterol,⁹¹ de tal modo que el aumento en la producción de insulina, la resistencia a la acción de la hormona y la hiperglucemia, son las perturbaciones metabólicas que explican la aparición de la hipertrigliceridemia endógena, que en casos extremos puede llegar a la acumulación patológica de triglicéridos en el hígado.⁹² Efectivamente, el contenido de triglicéridos hepáticos es siete veces mayor en obesos que en personas normales, y el aumento se debe, muy probablemente, a la elevada formación *in situ* de estos cuerpos, a expensas de los ácidos grasos circulantes, cuyas concentraciones aumentan en el plasma.⁹³

En los obesos existe mayor capacidad para almacenar ácidos grasos y paradójicamente, para movilizarlos con mayor rapidez, con producción de cuerpos cetónicos.⁹⁴ Sin embargo, a este aumento en la lipólisis se opone la mayor capacidad del obeso para reesterificar los ácidos grasos, lo que conduce a mayor síntesis de triglicéridos.⁹⁵ En hiperlipidémicos con diversos grados de obesidad, la restricción calórica hace descender el contenido de triglicéridos y de colesterol en el plasma⁹⁶ y otro tanto acontece en el tejido adiposo.⁹⁷ La obesidad implica el mayor riesgo de enfermedad coronaria, sobre todo en personas jóvenes con hiperlipoproteinemia tipo IV, que es altamente aterogénica.⁹⁸

Existe evidencia de que la insulina circulante, cuya concentración aumenta en el obeso, puede desempeñar algún papel directo en la aparición o desarrollo de la aterosclerosis. En efecto, la pared arterial es sensible a la hormona, que origina proliferación de las células musculares lisas y favorece, en la misma, la síntesis de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos; ambas acciones propician la aparición de aterosclerosis.⁹⁹

Obesidad en la infancia. El tratamiento de la obesidad es difícil y muy frecuentemente, de pobres resultados. Por lo tanto, es mucho más importante prevenirla que "curarla". El conocimiento de las modalidades de la obesidad en la infancia puede ser de utilidad para lograr ese propósito.

Los recién nacidos de madre diabética pueden exhibir sobrepeso o ser francamente obesos por haber estado sometidos, durante la vida fetal, a los efectos de un medio con excesivas concentraciones de insulina

y de glucosa,¹⁰⁰ circunstancias capaces de estimular anormalmente la síntesis de triglicéridos, el aumento de tamaño de los adipocitos y la mayor acumulación de grasa subcutánea.¹⁰¹ La sobrealimentación durante el primer trimestre de la vida extrauterina y el aumento de peso que provoca, parecen determinar, en forma importante, la existencia de obesidad en la juventud y en la edad adulta, tal como lo revelan observaciones en 111 mujeres y 114 hombres.¹⁰² La sobrealimentación durante el segundo trimestre representa riesgo mucho menor. En los niños obesos existe hipertrigliceridemia, que desaparece con la normalización del peso corporal.¹⁰³ Además, prevalece menor capacidad para movilizar grasas durante el ayuno, lo que contrasta con la normalidad en la gluconeogénesis a expensas de proteínas, circunstancia que puede ser una de las características importantes de la obesidad en la infancia.¹⁰⁴ Personas cuyo desarrollo embrionario y fetal coincidió con alimentación de la madre, rica en calorías, muestran con frecuencia obesidad, hiperlipoproteínemia y aún hipertensión arterial.^{105, 106}

Actividad de las enzimas lipogénicas en la obesidad humana. Aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa o enzima lipoproteica en el tejido adiposo de obesos no diabéticos y diabéticos; el aumento de actividad se relaciona directamente con el grado de hiperinsulinemia y es factor que conduce a la hipertrigliceridemia. La restricción calórica hace que su actividad descienda.^{107, 108} Existe mayor actividad de la hexoquinasa, 6-fosfofructoquinasa y ATP citrato liasa, sin cambios en la de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de la enzima málica en el tejido adiposo. Como la hexoquinasa y la 6-fosfofructoquinasa son enzimas que intervienen en la glucólisis, su aumento de actividad, como ya se ha visto, puede indicar aumento en la producción de moléculas de alfa-glicero-fosfato, sustancia que establece importantes conexiones entre el metabolismo de la glucosa y el de las grasas; el glicero-fosfato es metabolizado, en efecto, por la glicerolquinasa, enzima estimulada en forma muy directa por la insulina, y transformado en cuerpos grasos.¹⁰⁹ El tejido adiposo de personas obesas posee la suficiente actividad de las enzimas ATP-citrato liasa, oxaloacetato liasa, acetilcoenzima A carboxilasa y sintetasa de ácidos grasos, todas ellas lipogénicas, lo que explica el aumento en la síntesis de novo de ácidos grasos, característico de la obesidad.¹¹⁰

Glándulas de secreción interna y obesidad en el hombre. Suprarrenales. La eliminación urinaria de glucocorticosteroides y de ceto 17-esteroides se ha encontrado elevada en mujeres obesas; cuando a la obesidad se agregaba hirsutismo, aumentó también la eliminación de androsterona.¹¹¹ Por lo general, la obesidad que se acompaña de hirsutismo y de oligomenorrea se caracteriza por elevación de andrógenos en el plasma y por descenso en la globulina de unión a la testosterona.¹¹² Esta última circunstancia explica

seguramente el hirsutismo y la oligomenorrea, ya que la testosterona libre en el plasma es la realmente activa desde el punto de vista biológico.

Catecolaminas. Disminuye la eliminación urinaria de epinefrina y en menor grado, la de DOPA.¹¹³

Ovarios. Las mujeres con gran obesidad se encuentran predispuestas a padecer deficiencias ováricas prematuras; se ha encontrado en estos casos hialinización de la cápsula de la glándula, folículos atrésicos luteinizados y folículos inmaduros atípicos.¹¹⁴ El metabolismo del estradiol se modifica: en mujeres obesas jóvenes disminuye la 2-hidroxiclación y aumenta la 16 alfa-hidroxiclación. No se conoce la importancia que pueda tener el descenso en la formación de 2-hidroxiestrona.¹¹⁵

Por lo general, hiperestrogenismo y obesidad son hallazgos importantes en el carcinoma endometrial.¹¹⁶ Independientemente de mayor riesgo de contraer carcinoma endometrial, se ha observado que en mujeres obesas la sobrevida después del tratamiento quirúrgico de carcinoma mamario fue de 55.65 por ciento a los cinco años, mientras que en las no obesas llegó a 79.9 por ciento.¹¹⁷

Glándulas tiroideas. En 77 mujeres obesas de 20 a 40 años de edad, se encontró que los resultados de la supresión con triyodotironina se hallaban en el límite normal bajo y en algunas, ligeramente disminuidos; había además descenso del yodo extraído con butanol y captación normal del radioyodo por la tiroides.¹¹⁸ En otros estudios se ha visto que en mujeres obesas las concentraciones de hormona tirotrópica y de prolactina en el plasma son normales, así como la respuesta a la administración del factor de liberación de tirotrópina y el contenido plasmático de triyodotironina y de tiroxina.¹¹⁹

Hipófisis. Se ha encontrado aumento de la somatotropina circulante en obesos y en diabéticos obesos;¹²⁰ la dieta de reducción la disminuye en forma significativa, conjuntamente con descensos en la insulina plasmática y en la eliminación urinaria de ceto 17-esteroides. En otros estudios, por lo contrario, se ha visto que la secreción de somatotropina después de estimulación con L-DOPA o sueño profundo, es menor que en personas normales, lo que hace pensar en cierta ineficacia de los estímulos hipotalámicos sobre la hipófisis.^{121, 122}

Factores vitamínicos

En casos de obesidad explicables por sobrealimentación, se ha encontrado baja la piridoxina en la sangre, sobre todo en los hemáticos, así como disminución de la actividad de las enzimas que contienen piridoxal (aminotransferasa).¹²³ En la rata, además, la deficiencia experimental de esta vitamina produce elevación sensible en la actividad de diversas enzimas lipogénicas en el tejido adiposo, lo que hace que se eleve su capacidad para la síntesis de cuerpos grasos. Aumenta, además, la captación de glucosa en dicho tejido.¹²⁴

Actividad fibrinolítica

Se encuentra anormalmente baja en la obesidad. Aumenta el fibrinógeno y al propio tiempo desciende la acción fibrinolítica y disminuye la actividad del activador del plasminógeno en las paredes vasculares. Tales anomalías indican que se dificulta la remoción de los depósitos de fibrina que se depositan en la luz de los pequeños y grandes vasos, lo que aumenta el riesgo de trombosis arterial en el obeso y en el obeso diabético.^{125, 126} Además, la viscosidad del plasma, elevada en el obeso, desciende cuando se produce baja del peso corporal, al tiempo que disminuye el contenido de lípidos plasmáticos.¹²⁷

Influencias del medio interno sobre la obesidad en el hombre.

Son de gran importancia y revelan la existencia de predisposiciones de naturaleza estrictamente personal y tal vez familiar, para la aparición de la obesidad, conjuntamente con el exceso en la ingestión de calorías y aún con ingresos calóricos sensiblemente normales.

Los adipocitos de recién nacidos, cultivados en medio de McCoy, se dividen mitóticamente pero no almacenan grasa. Cultivados en suero de adultos no obesos se comportan en la misma forma pero cultivados en suero de obesos, por lo contrario, acumulan grasa al estimularse en ellos la lipogénesis.¹²⁸ Es posible que la hiperinsulinemia del obeso sea la causa primaria de este fenómeno. La actividad antilipolítica del suero de obesos sobre el tejido adiposo es menor que en los no obesos y exhibe, por lo contrario, efectos adipocinéticos.¹²⁹

Respuestas calorigénicas en la obesidad humana. En mujeres con obesidad iniciada desde la infancia, el incremento en el consumo normal de CO_2 que se produce después de la ingestión de alimentos es significativamente menor que en las no obesas. La disminución de la calorigénesis posprandial, por aberraciones fisiológicas del metabolismo energético, posiblemente contribuye a la aparición y progreso de la obesidad que se inicia desde la infancia.¹³⁰ Los obesos muestran capacidad limitada para producir calor aún en ambiente frío o después de ingerir alimentos, por disminución en la actividad del músculo esquelético. La anomalía de la termogénesis reduce los requerimientos de energía en los preobesos, de tal modo que la ingestión normal de calorías solamente puede ser balanceada por aumento del ejercicio físico.^{131, 132} Las personas obesas consumen menos O_2 al efectuar el mismo trabajo muscular que las no obesas.^{133, 134} El efecto térmico de la glucosa, estudiado por calorimetría directa e indirecta, es menor en hombres y en mujeres obesas que en normales, lo que seguramente contribuye a menores gastos de energía.¹³⁵ En la obesidad existe tendencia a incrementos del metabolismo anaeróbico, por aumento de las síntesis de reducción en el músculo estriado, revelado por la elevada

actividad de enzimas de deshidrogenación como la lactato deshidrogenasa y la malato deshidrogenasa, con abatimiento concomitante de la actividad de enzimas que intervienen en la degradación de los ácidos grasos y de la glucosa.¹³⁶

Cambios metabólicos producidos por las drogas anorexígenas

Independientemente de sus efectos supresores o atenuantes de la sensación de hambre, las drogas anorexígenas de tipo anfetamina como la p. cloroanfetamina, fentermina, clorofentermina, fenfluramina, norfenfluramina y dietilpropión, así como el mazindol, que no es de naturaleza anfetamínica, ejercen efectos metabólicos directos sobre el intercambio metabólico de la glucosa y de los cuerpos grasos, lo que se traduce por mayor aprovechamiento periférico de los substratos energéticos. Así por ejemplo, la fenfluramina y la norfenfluramina inhiben la síntesis de glicéridos en el hígado y en el tejido adiposo de la rata. La fenfluramina, a dosis terapéuticas, favorece la captación y utilización de la glucosa en el músculo esquelético en presencia de insulina, tanto en el hombre como en la rata. Este mismo efecto es producido por el mazindol, aún en ausencia de insulina. El mazindol ha sido estudiado en forma preferente; origina, al decir de diversos investigadores, mejoría de la curva de tolerancia a la glucosa y hace disminuir la secreción de insulina. Es más efectivo que otras sustancias similares en la pérdida de peso y sus efectos colaterales indeseables son menores.¹³⁷⁻¹⁴¹ Sin embargo, debe recordarse que todas estas drogas pronto pierden su eficacia como anorexígenos, por la aparición de estados refractarios. Además, los efectos colaterales no son simplemente indeseables, sino que pueden ser peligrosos; débense a su acción sobre la síntesis y metabolismo de los neurotransmisores centrales, particularmente sobre adrenalina, dopamina y serotonina, lo que conduce a estados de excitación o de depresión.

Anomalías metabólicas producidas por las derivaciones intestinal y gástrica como tratamiento quirúrgico de la obesidad

La derivación yeyuno-ileal es la más comúnmente practicada. Hasta el año de 1976 se habían efectuado 59 intervenciones de este tipo en hombres y 117 en mujeres, entre los 18 y 55 años de edad. La baja del peso fue, a los dos años de practicada cada derivación, de 37 por ciento del peso inicial en hombres y de 35 por ciento en mujeres. Se produjeron diversas alteraciones metabólicas, tales como hipopotasemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, acidosis metabólica, aumento de actividades enzimáticas en el hígado e hiperbilirrubinemia. Las complicaciones más comunes fueron artritis, cálculos urinarios e insuficiencia hepática. Hubo 19 fallecimientos (8 por ciento) y aproximadamente la mitad de los pacientes reingresaron al hospital para tratamiento de complicaciones de tipo

quirúrgico o metabólico. La insuficiencia hepática en esta modalidad de derivación fue muy frecuente y la persistencia de la hiperbilirrubinemia fue mortal.¹⁴²⁻¹⁴⁶

Derivación gástrica. Se han practicado más de 500 en Iowa. Con este procedimiento casi todo el intestino delgado permanece disponible para la absorción. Las complicaciones metabólicas observadas en la yeyunoileal no ocurren o son de menor importancia y la baja de peso es satisfactoria; no debe ser practicada en personas de más de 55 años de edad, porque se ha visto que la mortalidad postoperatoria es alta en ellas y la pérdida de peso, poco satisfactoria.^{147, 148}

Conclusiones

La obesidad es una perturbación metabólica sumamente compleja. Sus factores etiopatogénicos son diversos y el conocimiento que de ellos se tiene es aún incompleto, a pesar de las múltiples investigaciones que la literatura biomédica registra, tanto en lo que se refiere a la obesidad experimental como a la humana.

Aparecen como importantes, factores etiopatogénicos que pudiéramos llamar externos, como son la excesiva ingestión de alimentos, es decir, de calorías, y la disminución en los gastos energéticos; ambas circunstancias propician la aparición de desequilibrios metabólicos que conducen al sobrepeso y posteriormente a la obesidad.

Si se examina con detenimiento el problema biomédico que este padecimiento representa, se verá que la hiperfagia, factor externo, se encuentra condicionada, seguramente, por perturbaciones funcionales del hipotálamo, debidas a la poca efectividad de su centro de saciedad o a la excesiva actividad de otras de sus áreas, estimulantes de la sensación de hambre, tal como se ha demostrado repetidamente en el animal de laboratorio. Es importante recordar que algunas lesiones hipotalámicas experimentales conducen a la obesidad sin que necesariamente se origine hiperfagia; por lo tanto, la regulación que ese centro nervioso ejerce sobre el aprovechamiento de los nutrimentos es aún más compleja de lo que a primera vista parece. La obesidad sin verdadera hiperfagia, se explica, según evidencias experimentales, por mayor producción inicial de insulina, hormona lipogénica por excelencia, debido al estímulo que ejerce sobre las enzimas lipogénicas y a la depresión que origina sobre la de enzimas lipolíticas.

Tanto en animales genéticamente obesos, como en los obesos por lesiones hipotalámicas y en la obesidad humana, la hiperinsulinemia es característica. Se considera, generalmente, que la hiperinsulinemia es resultado de la obesidad y no causa de la misma; esta aseveración debe ser revisada cuidadosamente, porque existe suficiente evidencia experimental de que la capacidad para secretar la hormona en el páncreas es superior, frente a los mismos estímulos insulinogénicos, en el hombre y animal obesos. La evidente re-

lación que existe entre la obesidad y la diabetes mellitus refuerza la importancia de la insulina como factor que predispone a la obesidad o que la causa. Es importante recordar, en lo que a esta relación se refiere, que son las personas obesas, con respuestas insulinogénicas altas, cuando se les aplican cantidades pequeñas de glucosa por vía venosa, las que posteriormente padecerán diabetes. La hiperinsulinemia es constante en personas obesas; es significativo el hecho de que en niños obesos, incluyendo a los menores de cinco años, se encuentre aumentada siempre la insulina en la sangre, probablemente desde antes de que la obesidad se inicie, lo que convertiría a la hormona en causa de la obesidad y no en consecuencia.

Si la hiperinsulinemia y la disminución de la fijación de la hormona a sus receptores específicos precede a la obesidad, la activación de las hormonas lipogénicas, característica de este trastorno, se convierte, a su vez, en factor causal y no consecuencia del padecimiento. La hiperinsulinemia además, explica suficientemente la aparición de hiperlipidemias y de aterosclerosis, tanto en la obesidad humana como en la experimental.

La participación de las glándulas suprarrenales es menos importante, por lo menos a la obesidad en la especie humana. Muy probablemente el aumento en la eliminación urinaria de ceto 17-esteroides y de catabolitos de glucocorticosteroides en mujeres obesas, sea consecuencia y no causa de la misma.

No se demuestra, en personas obesas, insuficiencia tiroidea, y la respuesta a la aplicación del factor liberador de tirotrópina es normal; en otras palabras, existe normalidad secretora de la glándula y normalidad funcional del hipotálamo en lo que a este aspecto se refiere. Por lo contrario, es probable que los ratones obesos hiperglucémicos sean hipotiroideos y al mismo tiempo hipogonadales, lo que se explica, seguramente, por anomalías funcionales del hipotálamo.

Las importantes modificaciones del medio interno que se producen en la obesidad humana y en los animales mutantes obesos favorecen la lipogénesis; además, en personas obesas se demuestra que existe disminución en la calorigénesis, lo que trae como consecuencia que la ingestión normal de calorías solamente pueda equilibrarse con aumento del ejercicio físico, para que no se convierta en excesiva y origine obesidad. La experimentación con ratas en parabiosis, como ya se ha descrito, demuestra que en la obesa no se produce suficiente factor de saciedad o bien que es refractaria a su acción.

La obtención de diversas cepas de ratas y de ratones mutantes obesos señala que la anomalía es de naturaleza claramente genética, y que su transmisión hereditaria débese a genes anormales, dominantes o recesivos, que hacen aparecer la enfermedad, al originar, vía hipotálamo, hiperfagia y probablemente disminución en la termogénesis. Es muy factible que la obesidad humana, por las modificaciones del medio interno que la caracterizan, sea, en muchos casos, un padecimiento

de índole genética.

Es bien sabido que el tratamiento de la obesidad es difícil y por lo general de pobres resultados, lo que pone en evidencia la complejidad de sus factores etiológicos. Su prevención, por lo tanto, es de primordial importancia, al impedir que aparezca o se desarrolle durante los primeros meses o años de la vida. Las restricciones calóricas, el ejercicio físico y en ocasiones el uso temporal y cuidadosamente vigilado de las drogas anorexígenas, particularmente de las no anfetaminas, continúa siendo la pauta terapéutica, a lo que habría que agregarse la atención psiquiátrica en algunos casos. Los tratamientos quirúrgicos, pese a las anomalías metabólicas que con frecuencia originan, representan procedimientos aplicables en situaciones de gravedad.

REFERENCIAS

1. Rabin, B.M.: *Independence of food intake and obesity following ventromedial hypothalamic lesions in the rat.* *Physiol. Behav.* 13: 769, 1974.
2. Schafani, A.; Berner, C. N. y Maul, G.: *Multiple knife cuts between the medial and lateral hypothalamus in the rat. A reevaluation of hypothalamic feeding circuitry.* *J. Comp. Physiol. Psychol.* 88: 210, 1975.
3. Goldberg, R. S.; Kasatkin, T. H.; Lazaris, A. y Smirnova, L. K.: *Blood insulin level after injury to the ventromedial hypothalamus.* *Byull. Eksp. Biol. Med.* 79: 40, 1975.
4. Inoue, S. y Bray, G. A.: *The effects subdiaphragmatic vagotomy in rats with ventromedial hypothalamic obesity.* *Endocrinology* 100: 108, 1977.
5. Coscina, D. y Stancer, H. C.: *Selective blockade of hypothalamic hyperphagia and obesity in rats by serotonin-depleting midbrain lesions.* *Science* 192: 292, 1976.
6. Hennesy, J. W. y Grossman, S. P.: *Overeating and obesity produced by interruption of the caudal connections of the hypothalamus. Evidence of hormonal and metabolic disruption.* *Physiol. Behav.* 17: 103, 1976.
7. Chlouverakis, C.; Bernardis, L. L. y Hojnicky, D.: *Ventromedial hypothalamic lesion in obese hyperglycemic mice.* *Diabetologia* 9: 391, 1973.
8. Steffens, A. B.: *Influence of reversible obesity on eating behavior, blood glucose and insulin in the rat.* *Amer. J. Physiol.* 228: 1738, 1975.
9. Breisch, S. T.; Zemlan, F. P. y Hochel, B. G.: *Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular p-chlorophenylalanine.* *Science.* 192: 382, 1976.
10. Gold, R. M.; Jones, A. P.; Sawchenko, P. E. y Kapatos, G.: *Paraventricular area: critical focus of a longitudinal neurocircuitry mediating food intake.* *Physiol. Behav.* 18: 1111, 1976.
11. Gale, S. K. y Schafani, A.: *Comparison of ovarian and hypothalamic obesity syndromes in the female rat. Effects of diet, palatability on food intake and body weight.* *Comp. Physiol. Psychol.* 9: 381, 1977.
12. Lovo, A. y Hustvedt, B. E.: *Correlation between altered acetate utilization and hyperphagia in rats with ventromedial hypothalamic lesions.* *Metab. Clin. Exp.* 22: 1459, 1974.
13. Goldman, J. K. y Bernardis, L. L.: *Metabolism of acetate, fructose and pyruvate in tissues of weanling rats with hypothalamic obesity.* *Horm. Metab. Res.* 6: 370, 1974.
14. Goldman, J. K. y Bernardis, L. L.: *Gluconeogenesis in weanling rats with hypothalamic obesity.* *Horm. Metab. Res.* 7: 148, 1975.
15. Cameron, D. P.; Poon, T. K. y Smith, G. C.: *Effects of sodium glutamate administration in the neonatal period on the diabetic syndrome in KK mice.* *Diabetologia* 12: 631, 1977.
16. Nemeroff, C. B.; Grant, L. D.; Bisette, G.; Ervin, G. N.; Harrell, L. E. y Prange, A. J.: *Growth, endocrinological and behavioral deficits after monosodium L-glutamate in the neonatal rat: possible involvement of arcuate dopamine neuron damage.* *Psychoneuroendocrinology* 2: 179, 1977.
17. Bunyan, J.; Murrell, E. A. y Shah, P. P.: *The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate.* *Brit. J. Nutr.* 35: 25, 1976.
18. Dalfers, E. R.; Radhakrishnamurthy, A.; Crouch, M. S. y Berenson G. S. A.: *A study of connective tissue macromolecules in skin of mice with goldthioglucose-induced obesity.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148: 918, 1975.
19. Schade, D. S. y Eaton, R. P.: *Insulin secretion by perfused islets from the obese Zucker rat.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 311, 1975.
20. Larsson, L. I.; Boder, G. B. y Shaw, W. N.: *Changes in the islets of Langerhans in the obese Zucker rat.* *Lab. Invest.* 36: 593, 1977.
21. Loten, E. G.; Le Marchand, F. y Jeanrenaud, B.: *Does hyperinsulinism in ob/ob mice cause an insulin stimulated adipose tissue?* *Amer. J. Physiol.* 230: 602, 1976.
22. Lavine, R. L.; Nancy, V.; Perrino, P. V. y Recant, L.: *Functional abnormalities of islets of Langerhans of obese hyperglycemic mouse.* *Amer. J. Physiol.* 233: E86, 1977.
23. Boozer, C. N. y Mayer, J.: *Effects of long-term restricted insulin production in obese-hyperglycemic (genotype ob/ob) mice.* *Diabetologia.* 12: 181, 1976.
24. Genuth, S.M.: *Effect of high fat vs. high carbohydrate feeding on the development of obesity in weanling ob/ob mice.* *Diabetologia.* 12: 155, 1976.
25. Beloff-Chain, A.; Freund, N. y Rookledge, K.A.: *Blood Glucose and serum insulin levels in lean and genetically obese mice.* *Horm. Metab. Res.* 7: 374, 1975.
26. Olefsky, J. M. y Reaven, G. M.: *Effects of age and obesity on insulin binding to isolated adipocytes.* *Endocrinology.* 96: 1486, 1975.
27. Clarke, P. V.; Kissebah, A. H.; Hope-Gill, H.; Vydellingum, N.; Tulloch, B. y Fraser, T. R.: *The role of calcium in insulin action: IV. Mechanism of insulin resistance in adipose tissue of obese (ob/ob) mice and old Wistar rats.* *Eur. J. Clin. Invest.* 5: 351, 1975.
28. Freychet, P.; Forgue, E.; Le Marchand, Y. y Laudat, M. H.: *Decreased number of insulin receptors in obesity: Studies in the obese hyperglycemic mouse.* *Ann. Endocrinol.* 37: 87, 1976.
29. Olefsky, J.; Bacon, V. C. y Baur, S.: *Insulin receptors of skeletal muscle: specific insulin binding sites and demonstration of decreased numbers of sites in obese rats.* *Metab. Clin. Exp.* 25: 179, 1976.
30. Soll, A. H.; Kahn, C. R. y Neville, D. M.: *Insulin binding to liver plasma membranes in the obese hyperglycemic (ob/ob) mouse: demonstration of a decreased number of functionally normal receptors.* *J. Biol. Chem.* 250: 702, 1975.
31. Freychet, P.; Forgue, E.; Le Marchand, Y. y Laudat, M. H.: *Decreased number of insulin receptors in obesity. Studies in the obese hyperglycemic mouse.* *Ann. Endocrinol.* 37: 87, 1976.
32. Forgue, M. E. y Freychet, P.: *Insulin receptors in the heart muscle: demonstration of specific binding sites and impairment of insulin binding in the plasma membranes of the obese hyperglycemic mouse.* *Diabetes* 24: 715, 1975.

33. Ueda, Y.: *Specificity of insulin action on the fat cells of the Zucker genetically obese "fatty" rat. I. Insulin binding capacity of fat cell membranes and the effects of proinsulin on insulin-receptor interaction.* Folia Endocrinol JPN 53: 669, 1977.
34. Wangness, P. J.; Martin, R. J. y Gahagan, J. H.: *Insulin growth hormone in lean and obese pig.* Amer. J. Physiol. 233: 102, 1977.
35. Reiser, S. y Hallfrisch, J.: *Insulin sensitivity and adipose tissue weight of rats fed starch or sucrose diets ad libitum or in meals.* J. Nutr. 197: 147, 1977.
36. Mobley, P. W.; Mahler, R. J. y Dubuc, P. U.: *Elevated gluconeogenesis in obese hyperglycemic mice (ob/ob).* J. Mol. Med. 2: 163, 1977.
37. Laburthe, M.; Rancon, F.; Freychet, P. y Rosselin, G.: *Glucagon and insulin from lean and genetically obese fatty rats: studies by radioimmunoassay, radioreceptor assay and bioassay.* Diabetologia 11: 517, 1976.
38. Bach, A.; Bauer, M. y Schirardin, H.: *Data on lipid metabolism in the genetically obese Zucker rat.* Life Sci. 20: 541, 1977.
39. Koletsky, S. y Puterman D. I.: *Reduction of atherosclerotic disease in genetically obese rats by low caloric diet.* Exp. Mol. Pathol. 26: 415, 1977.
40. Koletsky, S.: *Pathological findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats.* Amer. J. Pathol. 80: 129, 1975.
41. Taketomi, S.; Ishikawa, E. e Iwatsuka, H.: *Lipogenic enzymes in two types of genetically obese animals, fatty rats and yellow KK mice.* Horm. Metab. Res. 7: 242, 1975.
42. Thenen, S. W. y Mayer, J.: *Adipose tissue glycerokinase activity in genetic and acquired obesity in rats and mice.* Proc. Soc. Exp. Med. 148: 953, 1975.
43. Rath, E. A.; Hems, D. A. y Beloff-Chain, A.: *Lipoprotein lipase activities in tissues of normal and genetically obese (ob/ob) mice.* Diabetologia 10: 261, 1974.
44. Hems, D. A.; Rath, E. A. y Verrinder, T. R.: *Fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of normal and genetically obese (ob/ob) mice during the 24 hour cycle.* Biochem. J. 150: 167, 1975.
45. Martin, R. J.: *In vivo lipogenesis and enzyme levels in adipose and liver tissues from pair-fed genetically obese and lean rats.* Life Sci. 14: 1447, 1974.
46. Martin, R. J. Lamprey, P. M.: *Early development of adipose cell lipogenesis and glycerol utilization in Zucker obese rats.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149: 35, 1975.
47. Jamdar, S. C.; Shapiro, D. y Fallon, H. J.: *Triacylglycerol biosynthesis in the adipose tissue of the obese-hyperglycemic mouse.* Biochem. J. 158: 327, 1976.
48. Volpe, H. H. y Marasa, J. C.: *Regulation of hepatic fatty acid synthetase in the obese-hyperglycemic mouse.* Biochim. Biophys. Acta 409: 235, 1975.
49. Thenen, S. W. y Mayer, J.: *Adipose tissue glycerokinase activity in genetic and acquired obesity in rats and mice.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148: 953, 1975.
50. Martin, R. J.: *In vivo: lipogenesis and enzyme levels in adipose and liver tissues from pair-fed genetically obese and lean rats.* Life. Sci. 14: 1447, 1974.
51. Deb, S. y Martin, R. J.: *Effects of exercise and of food restriction on the development of spontaneous obesity in rats.* J. Nutr. 105: 543, 1975.
52. Enser, M.: *Desaturation of stearic acid by liver and adipose tissue from obese-hyperglycemic mice (ob/ob).* Biochem. J. 149: 551, 1975.
53. Lemonnier, D.; Suquet, J. P.; Aubert, R.; De Gasquet, P. y Pequignot, E.: *Metabolism of the mouse made obese by a high fat diet.* Diabet. Metab. 1: 77, 1975.
54. Lavau, M. y Susini, S.: *14 C glucose metabolism in vivo in rats rendered obese by a high fat diet.* J. Lipid. Res. 16: 134, 1975.
55. York, D. A.: *Adipose tissue metabolism of lean and obese mice fed a high fat diet.* Nutr. Exp. Int. 11: 379, 1975.
56. Edwarson, J. A. y Hough, C. A. M.: *The pituitary adrenal system of the genetically obese (ob/ob) mouse.* J. Endocrinol. 65: 99, 1975.
57. Naeser, P.: *Structure of the adrenal glands in mice with the obese-hyperglycemic syndrome (gene symb. ob).* Acta Pathol. Microbiol. Scand. (Sect. A Pathol.) 83: 120, 1975.
58. Naeser, P.: *In vivo release of corticosteroids from adrenal glands of obese-hyperglycemic mice (gene symbol ob).* Acta Physiol. Scand. 92: 175, 1974.
59. Naeser, P.: *Function of the adrenal cortex in obese-hyperglycemic mice (gene symbol ob)* Diabetologia 10: 449, 1974.
60. Naeser, P.: *Disappearance of 3H-corticosterone from the serum of obese-hyperglycemic mice (gene symbol ob).* Acta Physiol. Scand. 93: 10, 1975.
61. Dubuc, P. U.; Moblet, P. W. y Mahler, R. J.: *Elevated glucocorticoids in obese-hyperglycemic mice.* Horm. Metab. Res. 7: 102, 1975.
62. Oltmans, G. A.; Lorden, J. F. y Margules, D. L.: *Effects of food restriction and mutation on central catecholamine levels in genetically obese mice.* Pharmacol. Biochem. Behav. 5: 617, 1976.
63. Plocher, T. A. y Powley, T. L.: *Maintenance of obesity following hypophysectomy in the obese-hyperglycemic mouse (ob/ob).* Yale J. Biol. Med. 50: 291, 1977.
64. Larson, B. A.; Sinha, Y. N. y Vanderlaan, W. P.: *Serum growth hormone and prolactin during and after the development of the obese-hyperglycemic syndrome in mice.* Endocrinology 89: 139, 1976.
65. Sinha, Y. N.; Salocks, C. B. y Vanderlaan, W. P.: *Prolactin and growth hormone secretion in chemically induced and genetically obese mice.* Endocrinology 97: 1386, 1975.
66. Otto, W.; Taylor, T. G. y York, D. A.: *Glycerol release in vitro from adipose tissue of obese (ob/ob) mice treated with thyroid hormones.* J. Endocrinol. 71: 143, 1976.
67. Swerdloff, R. S.; Batt, R. A. y Bray, G. A.: *Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse.* Endocrinology 98: 1359, 1976.
68. Hems, D. A. y Ma, G. Y.: *Resistance to hepatic action of vasopressin in genetically obese (ob/ob) mice.* Biochem. J. 160: 32, 1976.
69. Laube, H.; Fussgaenger, R. D. y Pfeiffer, E. F.: *Paradoxical glucagon release in obese hyperglycemic mice.* Horm. Metab. Res. 6: 426, 1974.
70. Lavine, R. L.; Voyles, N. Perrino, P. V. y Recant, L.: *The effect of fasting on tissue cyclic cAMP and plasma glucagon in the obese hyperglycemic mouse.* Endocrinology. 97: 615, 1975.
71. Dubuc, P. U.; Mobley, P. W.; Mahler, R. J. y Ensinek, J. W.: *Immunoreactive glucagon levels in obese hyperglycemic (ob/ob) mice.* Diabetes 26: 846, 1977.
72. Aswell, M.; Meade, C. J.; McDawar, P. y Sowter, C.: *Adipose tissue: contributions of nature and nurture to the obesity of an obese mutant mouse.* Proc. R. y Soc. Lond. Biol. Sci. 195: 343, 1976.
73. Chlouverakis, C. y Hojnicki, D.: *Lipectomy in obese hyperglycemic mice (ob/ob).* Clin. Exp. 23: 133, 1974.
74. Coleman, D. L.: *Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice.* Diabetologia 9: 294, 1973.
75. Prameswaran, S. V.; Steffens, A. B.; Hervey, G. R. y De Ruiter, L.: *Involvement of a humoral factor in regulation of body weight in parabiotic rats.* Amer. J. Physiol. 232: 150, 1977.

76. Thenen, S. W. y Mayer, J.: *Energy utilization of a low carbohydrate diet fed genetically obese rats and mice.* J. Nutr. 107: 320, 1977.
77. Lin, P. Y.; Roussos, D. R. y Leveille, G. A.: *Food intake, body weight gain and body composition of the young obese (ob/ob) mouse.* J. Nutr. 107: 1715, 1977.
78. Bihler, L. y Freund, N.: *Sugar transport in the small intestine of obese hyperglycemic, fed and fasted mice.* Diabetologia 11: 387, 1975.
79. Pelkonen, R.; Taskinen, M. R. y Nikkila, E.: *Early response of plasma insulin to small doses of intravenous glucose: effect of obesity.* J. Clin. Endocrinol. 39: 418, 1974.
80. Strauss, W. T. y Hales, C. N.: *Plasma insulin in minor abnormalities of glucose tolerance: A 5 year follow-up.* Diabetologia 10: 273, 1974.
81. Bjorntorp, P.; Horam, G.; Jacobson, B.; Schiller de Jounge, K.; Lundberg, P. A.; Sjoström, L.; Smith, U. y Sullivan, L.: *Physical training in human hyperplastic obesity. IV. Effects on the hormonal status.* Metab. Clin. Exp. 26: 319, 1977.
82. Liechty, R. D.; Alsever, R. N. y Burrington, J.: *Islet cell hyperinsulinism in adults and children.* JAMA 23: 1358, 1974.
83. Olefsky, J.; Crapo, P. A.; Ginsberg, H. y Reaven, G. M.: *Metabolic effects of increased caloric intake in man.* Metab. Clin. Exp. 24: 495, 1975.
84. Deschamps, I. B.; Girón, J. y Lestrade, H.: *Blood glucose, insulin and free fatty acid levels during oral glucose tolerance tests in 158 obese children.* Diabetes 26: 89, 1977.
85. Olefsky, J. M.: *Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects.* J. Clin. Invest. 57: 1165, 1976.
86. Beck-Nielsen, H.; Pedersen, O.; Bagger, J. P. y Sorensen, N. S.: *The insulin receptor in normal and obese persons.* Acta Endocrinol. 83: 565, 1976.
87. Amatruda, J. M.; Livingston, J. N. y Lockwood, D. H.: *Insulin receptor: role in the resistance of human obesity to insulin.* Science 188: 264, 1975.
88. Archer, J. A.; Gordon, P. y Roth, J.: *Defection insulin binding to receptors in obese man. Amelioration with caloric restriction.* J. Clin. Invest. 55: 166, 1975.
89. Soll, A. H.; Kahan, C. R.; Neville, D. M. y Roth, J.: *Insulin receptor deficiency in genetic and acquired obesity.* J. Clin. Invest. 56: 769, 1975.
90. Strejs, D. A.; Marliss, E. B. y Steiner, G.: *The effects of prolonged fasting on plasma triglyceride kinetics in man.* Metab. Clin. Exp. 26: 505, 1977.
91. Maruhama, Y.; Ohneda, A.; Tadaki, H.; Ohtsuki, M., Yanbe, A.; Abe, R. y Yamagata, S.: *Hepatic steatosis and elevated plasma insulin level in patients with endogenous hypertriglyceridemia.* Metab. Clin. Exp. 24: 653, 1975.
92. Kral, J. G.; Lundholm, K.; Bjorntorp, P.; Sjoström, L. y Schersten, T.: *Hepatic lipid metabolism in severe human obesity.* Metab. Clin. Exp. 26: 1025, 1977.
93. Trémolieres, J.; Sautier, C.; Carre, L.; Flament, C. y Plumas, B.: *Functional capacity of adipose tissue in human obesity and hiperlipidaemia.* Brit. J. Nutr. 32: 273, 1974.
94. Ratzmann, K. P.; Paul, I.; Meyer, L. W. y Mueller, F.: *Studies on lipid mobilization during adiposity without carbohydrate intolerance. I Noradrenaline-stimulated lipolysis.* Endokrinologie 66: 337, 1975.
95. Kudchodkar, B. J.; Sodhi, H.; Mason, D. T. y Borhani, N. O.: *Effects of acute caloric restriction on cholesterol metabolism in man.* Amer. J. Clin. Nutr. 30: 1135, 1977.
96. Kovanen, P. T.; Nikkila, E. A. y Mettinen, T. A.: *Regulation of cholesterol synthesis and storage in fat cells.* J. Lipid. Res. 16: 211, 1975.
97. Saleh, A. F.; Riggs, K.; Mason, D. T.; Amsterdam, E. A. y Zekis, R.: *The importance of type IV hyperlipoproteinemia as a predisposing factor in coronary artery disease.* Amer. J. Med. 57: 897, 1974.
98. Stout, R. W.: *The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis.* Atherosclerosis 27: 1, 1977.
99. Bjorntorp, P.; Enzi, G.; Karlson, K.; Krotkiewski, M.; Sjoestrom, L. y Smith, U.: *The effect of maternal diabetes on adipose cellularity in man and rat.* Diabetologia 10: 205, 1974.
100. Whitclaw, A.: *Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers: an indication of quality of diabetic control.* Lancet 1: 15, 1977.
101. Doerner, G.; Hagen, N. y Witthuhn, W.: *Early postnatal over feeding as an etiopathogenetic factor of adult obesity.* Acta Biol. Med. Ger. 35: 799, 1976.
102. Forget, P. P.; Hernández, J. y Haverkamp, P.: *Plasma triglyceride clearing in obese children.* Amer. J. Clin. Nutr. 28: 858, 1975.
103. Chaussain, J. L.; Georges, P.; Olive, G. y Job, J. C.: *Effect of 24 hours fast in obese children.* Biomed. Express (Paris) 25: 299, 1976.
104. Sveger, T.; Lindberg, T.; Weillbull, B. y Olsson, U. L.: *Nutrition, overnutrition and obesity in the first year of life.* Acta Paed. Scand. 64: 635, 1976.
105. Doerner, G.; Haller, H. y Leonhardt, W.: *On the possible significance of pre and/or postnatal nutrition for the pathogenesis of arteriosclerosis.* Acta Biol. Med. Ger. 31: 31, 1973.
106. Pykalisto, O. J.; Smith, P. H. y Branzell, J. D.: *Determinants of human adipose tissue lipoproteinlipase: effects of diabetes and obesity on basal and diet induced activity.* J. Clin. Invest. 56: 1108, 1977.
107. Jaillard, J.; Sezille, G.; Fruchart, J. C.; Dewailly, P. y Ronion, M.: *Studies of lipoproteinlipase activity and adipocyte characteristics in the human: effect of obesity and diabetes.* Diabet. Metab. 2: 5, 1976.
108. Belfiore, F.; Borzi, V.; Napoli, E. y Rabuazzo, A. M.: *Enzymes related to lipogenesis in the adipose tissue of obese subjects.* Metab. Clin. Exp. 25: 483, 1976.
109. Goldrick, R. B. y Calton, D. J.: *Fatty acid synthesis de novo in human adipose tissue.* Clin. Sci. Mol. Med. 46: 469, 1974.
110. Hendriks, A.; Meulepas, E.; Heyne, W. y De Moor, P.: *A comparative study of the urinary excretion of glucocorticoids and 11 deoxy-17 ketosteroids in a group of obese women.* Ann. Endocrinol. 35: 508, 1974.
111. Hossenian, A. H.; Kim, M. H. y Rosenfield, R. I.: *Obesity and oligomenorrhea are associated with hyperandrogenism independent of hirsutism.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 755, 1976.
112. Frolova, I. A.; Beyul, E. A.; Volkova, I. S. y Sirota, I. I.: *Catecholamine and dopa excretion in patients with alimentary metabolic obesity.* Vopr. Med. Khim. 20: 257, 1974.
113. Fischer, E. R.; Gregorio, R.; Stephan, T.; Nolan, S. y Danowsky, T.: *Ovarian changes in women with morbid obesity.* Obstet. Gynecol. 44: 839, 1974.
114. Fishman, J.; Boyar, R. M. y Hellman, L.: *Influence of body weight on estradiol metabolism in young women.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 989, 1975.
115. Blitzer, P. H.; Blitzer, E. C. y Rimm, A. A.: *Association between teen-age obesity and cancer in women: all cancers and endometrial carcinoma.* Prev. Med. 5: 20, 1976.
116. Abe, R.; Kumagai, M.; Hirotsaki, A. y Nakamura, T.: *Biological characteristics of breast cancer in obesity.* Tohoku J. Exp. Med. 120: 351, 1976.
117. Dronova, N. E.: *Functional condition of the thyroid gland in essential obesity.* Probl. Endocrinol. 20: 42, 1974.

118. Wilcox, R. G.: *Triiodothyronine, T. S. H. and prolactin in obese women*. *Lancet* 1: 1027, 1976.
119. Kjeldsen, H.; Hansen, A. P. y Lundbaek, K.: *Twenty-four hour serum growth hormone levels in maturity-onset diabetes*. *Diabetes* 24: 977, 1975.
120. Laurian, L.; Oberman, Z.; Ayalon, D.; Córdova, T., Herzberg, M.; Horer, E. y Harell, A.: *Under-responsiveness of growth hormone secretion after L-Dopa and deep sleep stimulation in obese subjects*. *Israel J. Med. Sci.* 11: 482, 1976.
121. Reinberg, A.; Apfelbaum, M. y Assan, R.: *Chrono-physiologic effects of a restricted diet (220 cal/24 h. as casein) in young healthy but obese women*. *Int. J. Chronobiol.* 1: 391, 1973.
122. Frolova, I. A.; Olenova, V. A. y Maglaperidze, N. I.: *Vitamin B6 requirements in metabolic alimentary obesity*. *Vopr. Med. Khim.* 19: 307, 1973.
123. Ribaya, J. D. y Gershoff, S. N.: *Effects of vitamin B6 deficiency on liver, kidney and adipose tissue enzymes associated with carbohydrate and lipid metabolism, and on glucose uptake by rat epididymal adipose tissue*. *J. Nutr.* 107: 443, 1977.
124. Almer, L. O.: *Effect of obesity on endogenous fibrinolytic activity in diabetes mellitus*. *J. Med. (Westbury)* 6: 351, 1975.
125. Almer, L. O. y Janzon, L.: *Low vascular fibrinolytic activity in obesity*. *Throm. Res.* 6: 171, 1975.
126. Schindler, H.: *Changes in plasma and whole blood viscosity during starvation*. *Wien. Klin. Wchnschr. Suppl.* 87: 1, 1975.
127. Adebonojo, F. O.: *Synthesis and storage of lipids by cultured adipocytes of a human neonate: effects of sera from obese and non obese human adults*. *Biol. Neonat.* 23: 366, 1974.
128. Rath, R.; Wenkeova, J. y Kujalova, V.: *Characteristic features of antilipolytic activity of serum in relation to obesity*. *Endokrinologie* 67: 90, 1976.
129. Kaplan, M. L. y Leveille, G. A.: *Calorigenic response in obese and non obese women*. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29: 1108, 1976.
130. James, W. P. T. y Trayhurn, P.: *An integrated view of the metabolic and genetic basis for obesity*. *Lancet* 2: 1976.
131. Jequier, E.; Cygax, P. H.; Pittet, P. y Vanotti, A.: *Increased thermal body insulation: relationship to the development of obesity*. *J. Appl. Physiol.* 36: 674, 1974.
132. Haymes, E. M.; McCormick, R. J. y Buskirk, R.R.: *Heat Tolerance of exercising lean and obese prepubertal boys*. *J. Appl. Physiol.* 39: 457, 1975.
133. Bray, G. A.; Whipp, B. J.; Koyal, S. N. y Wasserman, K.: *Some respiratory and metabolic effects of exercise in moderately obese men*. *Metab. Clin. Exp.* 26: 403, 1977.
134. Pittet, P.; Chappuis, P.; Acheson, K.; De Techtermann, F. y Jequier, E.: *Thermic effect of glucose in obese subjects studied by direct and indirect calorimetry*. *Br. J. Nutr.* 35: 281, 1976.
135. Vondra, K.; Rath, R. y Bass, A.: *Activity of some enzymes of energy metabolism in striated muscle of obese subjects with respect to body composition*. *Horm. Metab. Res.* 7: 475, 1975.
136. Holmes, J. H.; Sapeika, N. y Zworenstein, H.: *Effect of anti-obesity drugs on lipase activity in vitro*. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 10: 739, 1975.
137. Asmal, A. C.; Leary, W. P.; Deppe, W. y Lockett, C. J.: *The effects of fenfluramate on carbohydrate metabolism in obesity*. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 18: 95, 1977.
138. Harrison, L. C.; King-Roach, A. P. y Sandy, K. C.: *Effects of mazindol on carbohydrate and insulin metabolism in obesity*. *Metab. Clin. Exp.* 24: 1553, 1975.
139. Schwartz, L. N.: *A non-amphetamine anorectic agent: preclinical background and double-blind clinical trial*. *J. Int. Med. Res.* 3: 328, 1975.
140. Murphy, J. E.; Donald, J. F.; Molla, A. L. y Crowder, D.: *A comparison of mazindol (Teronac) with diethylpropion in the treatment of exogenous obesity*. *J. Int. Med. Res.* 3: 202, 1975.
141. Dewind, L. T. y Payne, H.: *Intestinal bypass surgery for morbid obesity: long-term results*. *JAMA* 26: 2298, 1976.
142. Mir-Madjlessi, S. H.; Mackenzie, A. H. y Winkelman, E. I.: *Articular complications in obese patients after jejunoileal bypass*. *Clev. Clin. Q.* 41: 119, 1974.
143. Geiss, D. M.; Shields, S. y Watts, J. D.: *Reversibility of hepatic failure following jejunoileal bypass*. *Arch Surg.* 111: 1362, 1976.
144. Fogel, M. R.; Ravitch, M. M. y Adibi, S. A.: *Absorptive and digestive function of the jejunum after jejunoileal bypass for treatment of human obesity*. *Gastroenterology* 71: 729, 1976.
145. Bendeau, R.; Wieland, R. G.; Green, S. G.; Hallberg, M. C. y Marsters, R. W.: *Certain consequences of jejunoileal bypass*. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29: 366, 1976.
146. Cohen, W. N.; Mason, E. E. y Blommers, T. J.: *Gastric bypass for morbid obesity*. *Radiology* 122: 609, 1977.
147. Printen, K. y Mason, E. E.: *Gastric bypass of morbid obesity in patients more than fifty years of age*. *Surg. Gynec. Obstet.* 144: 192, 1977.