

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Tratamiento de la obesidad masiva con dieta hídrica :
estudio de la función hormonal hipofisaria**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Isidoro Pato Castel

DIRECTOR:

Alberto Oriol Bosch

Madrid, 2015

Isidoro Pato Castel

TP
1982
108



* 5 3 0 9 8 5 8 6 9 6 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-009750-7

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MASIVA CON DIETA HIDRICA: ESTUDIO
DE LA FUNCION HORMONAL HIPOFISARIA

Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



UNBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº 108/82

© Isidoro Pato Castel
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-6254-1982

ISIDORO PATO CASTEL

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MASIVA CON
DIETA HIDRICA: ESTUDIO DE LA FUNCION
HORMONAL HIPOFISARIA.

FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

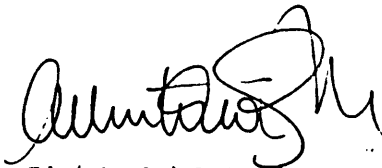
AÑO 1.981.

PROFESOR A. ORIOL BOSCH
CATEDRA DE ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL
FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID-3

ALBERTO ORIOL BOSCH, CATEDRATICO DE ENDOCRINOLOGIA
EXPERIMENTAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNI-
VERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID:

C E R T I F I C A: Que la tesis reali-
zada por D. ISIDORO PATO CASTEL, sobre: "TRATAMIENTO
DE LA OBESIDAD MASIVA CON DIETA HIDRICA: ESTUDIO DE
LA FUNCION HORMONAL HIPOFISARIA.", ha sido llevada
a cabo bajo mi dirección y en el momento actual, está
en condiciones de ser leída y juzgada.

Y para que conste y surta los efectos
oportunos, expido el presente certificado en Madrid,
a tres de mayo de mil novecientos ochenta y uno.


Fdo/ A. Oriol Bosch,

DEDICATORIA:

A mi mujer y a mis hijas.

A mi querido maestro el Prof. Juan Manuel
Palacios Mateos, "in memoriam".

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis ha sido realizada en el Servicio de -
Endocrinología y Nutrición de la Ciudad Sanitaria Provin-
cial de Madrid, bajo la dirección del Prof. Palacios Mateos
hasta su fallecimiento en junio de 1.980 y a quién tengo la
obligación moral de mostrar "in memoriam" mi agradecimiento,
no solo por su inestimable ayuda y apoyo para la realización
de este trabajo sino por sus continuas enseñanzas a lo largo
de más de 20 años.

Al Prof. Oriol Bosch por dignarse continuar la di-
rección de la tesis y por sus útiles consejos.

A mis amigos y compañeros del Servicio de Endocri-
nología (Dres. García Almansa, Moreno Esteban, Salmerón de
Diego y Sánchez García-Cervigón) sin cuya ayuda no hubiera -
sido posible la realización de este trabajo.

A los Dres. Caballero Asensi y Mancheño Rico que
me han prestado toda su colaboración para las determinacio-
nes hormonales.

Al Dr. Torres que me orientó en la confección del
estudio estadístico.

A Natividad Domínguez.

INDICE

	PAGINA
I.- INTRODUCCION	1
II.- CONCEPTO Y CLASIFICACION	5
Definición	6
Clasificación	9
III.- EPIDEMIOLOGIA	13
Frecuencia	14
Edad y sexo	15
Clase social	24
Actividad física	25
IV.- ETIOPATOGENIA	26
<u>FACTORES ETIOLOGICOS</u>	
A.- Alteraciones hipotalámicas	27
B.- Endocrinopatías	29
C.- Alimentarias	31
D.- Inactividad física	31
E.- Genéticas	32
F.- Inducida por drogas	35
<u>FACTORES PATOGENICOS</u>	35
A.- <u>Fisiopatología del tejido adiposo</u>	36
1.- Características funcionales de los adipocitos	37
2.- Características morfológicas del tejido adip.	43
B.- <u>Control de la ingesta de alimentos</u>	53
1.- Regulación neural	54
a) Estructuras corticales	54
b) Estructuras subcorticales	58
c) Sistema nervioso simpático	64
d) Sistema nervioso parasimpático	64
2.- Control gastrointestinal	66
3.- Control hormonal	68
a) Páncreas	69
Hiperinsulinismo	70
a-1) actuando sobre el hígado	76
a-2) actuando sobre el tejido adiposo	79

VI

	PAGINA
b) Suprarrenales	81
c) Tiroides	81
d) Gonadas	84
e) Hipofisis	85
4.- Elementos del feed-back	86
a) Glucosa	86
b) Glicerol	86
c) Acidos grasos libres	88
d) Aminoácidos	90
e) Calor	90
V.- CLINICA	91
A.- Aparato respiratorio	93
B.- Aparato cardiovascular	95
C.- Aparato digestivo	99
D.- Sistema osteoarticular	99
E.- Otros sistemas	101
F.- Complicaciones	102
VI.- DIAGNOSTICO	108
A.- Métodos directos	110
B.- Métodos indirectos	111
1.- Antropometricos	111
2.- Medida de la densidad corporal	120
3.- Técnicas de dilución isotopica	120
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	120
A.- Trastornos geneticos	122
B.- Trastornos hipotalamicos	123
C.- Endocrínopatias	123
VII.- TRATAMIENTO	125
VIII.- APORTACION PERSONAL	130
VIII-a MATERIAL Y METODOS	130
I.- Material	130
II.-Métodos	136
A.- Determinación de T-3	136
B.- Determinación de T-4	136

VII

	PAGINA
C.- Determinación de TSH	137
D.- Determinación de PRL	138
E.- Determinación de cortisol	139
F.- Determinación de ACTH	140
G.- Determinación de HGH	141
<u>Métodos estadísticos</u>	
VIII-b RESULTADOS E INTERPRETACION	145
* GRUPO I	146
Modificaciones del peso	146
Modificaciones del colesterol	158
Modificaciones de los lípidos totales	161
Modificaciones de los Nefa	161
Modificaciones del Acido úrico	165
Modificaciones de la Glucemia	167
Modificaciones de los neutrofilos y linfocitos	169
* GRUPO II	173
Modificaciones del peso	174
Modificaciones del colesterol	179
Modificaciones de los lípidos totales	179
Modificaciones de los Nefa	182
Modificaciones del ácido úrico	182
Modificaciones de los neutrofilos y linfocitos	182
Modificaciones de los iones (Cl, Na y K)	188
* GRUPO III	194
<u>Aspectos generales</u>	202
<u>Aspectos hormonales</u>	206
A.- <u>Función hipofiso-tiroidea</u>	206
1.- T-3 basal	206
2.- T-4 basal	210
3.- TSH basal	214
4.- Respuesta de TSH a TRH	217
B.- <u>Función PRL</u>	223
C.- <u>Función somatotropa</u>	231
D.- <u>Función hipofiso-suprarrenal</u>	240

VIII

	PAGINA
1.- Cortisol basal y ritmo	240
2.- Cortisol tras estímulo	247
3.- ACTH basal y ritmo	250
4.- ACTH tras estímulos	256
a) ACTH tras L-8-V	256
b) ACTH tras insulina	256
VIII-c CONCLUSIONES	263
BIBLIOGRAFIA	270

I - INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION

La obesidad representa en la actualidad un gran problema de la Medicina, tanto por la frecuencia cada día mayor no solo en los países de gran nivel social, sino también para los que se encuentran en vías de desarrollo o incluso en niveles más bajos; como por la influencia que tiene sobre la salud y sobre las posibilidades de supervivencia, unas veces de forma directa y otras a través de las múltiples complicaciones a que va a dar lugar.

Pero además coexisten una serie de circunstancias que justifican el que los trabajos sobre obesidad se multipliquen de forma creciente en los últimos años.

En primer lugar la falta de conocimientos precisos sobre la causa íntima del trastorno. Efectivamente todos sabemos que la obesidad resulta de un desajuste entre la cantidad de calorías que ingresan en un organismo y el gasto calórico del mismo, con predominio de la ingesta sobre el gasto. Pero no sabemos en absoluto, porqué esto sucede con tanta frecuencia, ni cuales son los factores que inducen a comer más de lo que se necesita. Mi querido maestro, recientemente fallecido, el PROF. PALACIOS en el prólogo de una Monografía sobre Obesidad (1977), sugería "¿es quizá que en el clásico movimiento pendular, hemos pasado de una alimentación escasa a otra evidentemente excesiva?; ¿o que la memoria de la especie conserva la tendencia instintiva de comer cuando se puede, en previsión de la secularmente temida hambre?; ¿o qué los mecanismos de regulación de la cuantía del panículo adiposo, son tan vulnerables, que no son capaces de contrarrestar la tentación, puramente psicológica, de comer más de lo necesario?". Como él mismo decía "es difícil contestar en la actualidad a estas preguntas, pero lo que sí es cierto es que el hombre como ser consciente y -teóricamente- razonable, debe aprender a dominar

sus impulsos y a alimentarse de un modo adecuado, aunque tenga oportunidad y medios de comer a su antojo".

Pero aún sin saber la esencia básica de la enfermedad, recientemente se han ido introduciendo conceptos nuevos, que han abierto otras vías de estudio, que pueden conducir al conocimiento más exacto de la etiopatogenia de la enfermedad, pilar fundamental para lograr unas adecuadas medidas terapéuticas.

Así es del mayor interés el conocimiento de la proliferación del tejido adiposo en la infancia, por aumento del número de adipocitos, consecuencia de los malos hábitos alimentarios durante la misma, y que condiciona con frecuencia, una obesidad muy refractaria a cualquier tipo de tratamiento, cuando se llega a la edad adulta.

Igual ocurre con los conocimientos sobre la incrementada resistencia a la insulina a nivel de los adipocitos con mayor volumen de lo normal, lo que va a condicionar una hiperinsulinemia, que en la actualidad nos parece fundamental para el mantenimiento de la obesidad, lo que es lógico, si recordamos que la insulina es la hormona lipogénica -mejor antilipolítica- por excelencia.

Otros muchos hechos, también de gran importancia, se han ido conociendo en relación con la patogenia de la obesidad (influencia de los núcleos hipotalámicos del hambre y de la saciedad, alteraciones del comportamiento de los obesos en relación con la ingesta, variaciones de algunas hormonas gastrointestinales en los obesos, etc.), como será estudiado más adelante.

Estos hechos, y el intentar por todos los medios a nuestro alcance, contribuir al mejor conocimiento de la obesi-

dad, nos llevó hace ya muchos años, a prestar una especial atención a los enfermos portadores de grandes obesidades, en los que los tratamientos convencionales, con dieta hipocalórica asociada o no a anorexiantes, había resultado ineficaz, y a los que su exceso de peso, comprometía de forma importante su supervivencia.

II - CONCEPTO Y CLASIFICACION

II.- CONCEPTO Y CLASIFICACION

Clasicamente se ha definido a la obesidad como un aumento de la grasa del cuerpo. En el momento del nacimiento el cuerpo contiene alrededor de un 16% de su peso en grasa, aumentando este contenido con el periodo perinatal hasta un 30% en los primeros seis meses. Posteriormente disminuye, de forma que a los 10 años es de solo un 15% y de hecho el contenido de grasa de un niño es igual a los 2 que a los 10 años (KNITTLE,1974). Al llegar a la pubertad hay un aumento de la grasa corporal que es más intenso en la hembra que en el varón, quedando al llegar a los 18 años en los varones entre el 15 y el 18% del peso total del cuerpo y en las hembras del 20 al 25%. (BRAY, 1976). Hay con frecuencia un gradual incremento de este porcentaje de la grasa con la edad, pero esto no quiere decir que sea obligatorio ni deseable, y a partir de esa edad no debe aumentar la cantidad de grasa del cuerpo, por lo que a los 55 ó 60 años se debe tener practicamente el mismo peso que a los 25. A partir de esa edad se produce una moderada disminución del peso, sin que el contenido de grasa se modifique. Podríamos pues definir la obesidad del varón, cuando el porcentaje de grasa del cuerpo supera el 25% del peso total del mismo, y para la mujer cuando es mayor del 30%. Ahora bien, la medida de la grasa corporal requiere técnicas sofisticadas que no pueden ser de uso rutinario en la clínica diaria, tales como la medida de la densidad total; la determinación de la grasa o del agua por medio de dilución química o isotópica, o por el uso de radioisotopos, sobre todo del K-40.

Mucho más frecuentemente se usa el término de obesidad como sinonimo de sobrepeso, y se considera que un sujeto es obeso cuando tiene un exceso de peso en relación con patrones standard, que vienen dados fundamentalmente por la talla, aunque algunas de las fórmulas utilizadas para el cálculo del peso

ideal, tienen en cuenta otros parametros como la edad, el sexo, la constitución, etc. Sin embargo, debemos recordar que los dos términos, obesidad y sobrepeso no son iguales ni expresan lo mismo, y aunque es cierto que los obesos tienen habitualmente sobrepeso, no siempre es así, y no es infrecuente encontrar personas generalmente mujeres con mínima actividad física, que sin tener sobrepeso, tienen exceso de grasa. Más frecuente aún, es el caso contrario, es decir, el del sujeto que sin tener más grasa de lo normal, pesa más de lo que le corresponde, siendo el mejor ejemplo de ello el de los atletas profesionales, sobre todo en algunas especialidades como lanzadores de disco o martillo, levantadores de peso, luchadores, nadadores de largas distancias, etc., en los que el gran desarrollo muscular condiciona el exceso de peso que tienen.

En la actualidad con un criterio mucho más fisiopatológico, debemos considerar a la obesidad como la consecuencia de un aumento del tamaño y/o del número de los adipocitos, lo que va a traducirse en un aumento del depósito de grasa, sobre todo de triglicéridos.

Con arreglo a este último aspecto, vemos que se pueden distinguir dos grandes grupos de obesidades: la hipertrófica por aumento del tamaño de los adipocitos y la hiperplásica por aumento del número de los mismos.

Aunque no en todos los casos es así, en la gran mayoría la obesidad hipertrófica se encuentra en aquellos sujetos que iniciaron su obesidad pasada la adolescencia, en tanto que la hiperplásica aparece sistemáticamente en los casos de iniciación en la infancia o en la adolescencia, sí bien a estos casos no hay que considerarlos como exclusivamente hiperplásicos, puesto que junto al mayor número de células, siempre hay un mayor volumen de las mismas. HIRSCH y BATCHELOR (1976), encuentran en algunos casos de iniciación tardía de la obesidad, mayor nú-

mero de adipocitos de lo normal, si bien no es lo habitualmente descrito en la literatura. De cualquier forma, también hemos de dejar claro, que estos casos de obesidades hiperplásicas o mejor mixtas, no explican más que un porcentaje bajo de todos los casos de obesidad, puesto que la frecuencia en la infancia y en la juventud, es mucho menor que en la edad adulta.

Llama la atención la similitud de hechos entre la obesidad y la diabetes, procesos que están muy emparentados como luego veremos al estudiar la influencia de los niveles de insulina en los obesos. Si los comparamos, vemos, que la obesidad infantil es mucho menos frecuente que la del adulto, igual que ocurre en la diabetes. Al mismo tiempo, las posibilidades de éxito con la terapéutica habitual, son mayores en la obesidad y en la diabetes del adulto que en la infanto-juvenil. La diabetes del adulto obeso es por definición insulín-independiente (aunque haya excepcionalmente casos en que esto no sea así), puesto que habitualmente cursa con una tasa plasmática de insulina normal o alta, coincidiendo con lo que ocurre en la obesidad del adulto, en la que encontramos hiperinsulinemia secundaria a la resistencia periférica del adipocito voluminoso a la insulina, debido a la disminución del número de receptores. Apoya más la relación entre ambas enfermedades, el hecho actualmente conocido de que en los animales a los que se los dañan los núcleos ventromediales del hipotálamo, donde se encuentran los centros de la saciedad, se produce una hiperplasia de los islotes de Langerhans (BERNARDIS y cols. 1971), aumentando la insulina plasmática ya en los primeros días después de la destrucción de los núcleos, y desde luego antes de que se haya desarrollado la obesidad, que llega a ser muy intensa en estos animales si se les proporciona cantidad suficiente de alimentos. Efectivamente esto queda avalado, por el hecho, de que si a estos animales antes de lesionarles los núcleos ventromediales, se les destruyen los islotes de Langerhans con aloxana, estrepitotocin o mediante cirugía (FRIEDMAN, 1972; GOLDMAN y cols.,

1972; YORK y BRAY, 1972), se previene en ellos la aparición de obesidad.

El pretender hacer una clasificación etiológica de la obesidad tiene como primera y gran dificultad la falta de conocimiento exacto de las causas de la misma. Al hablar de la etiopatogenia y para mejor comprensión de la misma, nos referimos a los posibles trastornos (hipotalámicos, endocrinológicos, alimentarios, físicos, etc.), que pueden influir en la aparición de la obesidad.

El intentar clasificar a las obesidades en exógenas y endógenas, además de poco útil es muy difícil en la gran mayoría de los casos. Cuando de forma muy clara se aprecia la influencia de ciertos factores (sobrealimentación intensa, sedentarismo acusado, etc.) nos inclinaremos por decir que esa obesidad es exógena; en tanto que cuando estos factores no son tan evidentes y nos encontramos ante un obeso de los que no parecen tener una ingesta alimentaria excesiva, podemos utilizar el calificativo de endógena, si bien siempre va a ser superior la ingesta al gasto, aunque la primera no sea muy amplia. Por el contrario tampoco podemos afirmar rotundamente en ningún caso que la obesidad debida al sedentarismo no se acompañe de alteraciones metabólicas -que sabemos existen siempre y cada vez son más valoradas por mejor conocidas- que puedan, si no ser responsables, al menos influir de forma clara en el desarrollo o mantenimiento de la obesidad.

Tampoco nos parece de gran interés práctico dividir a las obesidades en andróides y ginoídes, según los criterios de VAGUE (1974), que han estado olvidados para la mayoría de los autores durante muchos años, si bien recientemente algunos (BRAY, 1978; ASHWELL y cols., 1978, etc.), vuelven a reconsiderarlas. La Dra. ASHWELL (1979) por medio de fotografías estudia el somatotipo de las mujeres obesas, afirmando que las medidas

más importantes para el establecimiento de la distribución de la grasa, son las circunferencias de la cintura y de los muslos, y distingue (pero solo para mujeres) la forma androide o distribución de la grasa de tipo central, de la forma ginoide en la que la distribución de la grasa es de tipo periférico, afirmando que existe cierta correlación con la edad y con el exceso de peso y así las de más edad y más peso, tienen más probablemente una obesidad de tipo central o androide. También existe una correlación positiva con el tamaño de las células en el brazo y en la cintura, mostrando que las mujeres con obesidad de tipo androide tienen células mayores en la parte superior de su cuerpo, comparadas con las que tienen una obesidad de tipo periférico. El análisis de la distribución de la grasa, antes y después de perder peso mostraba que no existía correlación entre el cambio de distribución de la grasa y el grado de pérdida de peso, sugiriendo que el patrón de distribución de la grasa, es relativamente constante.

VAGUE, mediante complicados índices en los que tiene en cuenta la relación adiposo-muscular de las cinturas escapular y pelviana, junto a la medida del número y del volumen de las células adiposas en la región del deltoides y en la pelvitrocanterea, establece los dos tipos dichos de obesidad. La obesidad ginoide, sería más frecuente en mujeres, aunque también puede darse en hombres, y se manifiesta sobre todo en la parte inferior del cuerpo; la musculatura está poco desarrollada, la enferma es poco activa, y aunque la ingesta varía ampliamente no es infrecuente, encontrar que esta es escasa. Las complicaciones en este tipo de enfermas son fundamentalmente de tipo mecánico, afectando principalmente a la locomoción, respiración y circulación.

Por el contrario la obesidad de tipo androide es más frecuente en los varones, aunque a menudo afecta a la mujer portadora de una serie de características viriles; es más marcada en la parte superior del organismo; está relativamente más aumentado

el volumen de las células adiposas del deltoides y disminuido el de las pelvitrocantereas; la musculatura está bien desarrollada y la ingesta de alimentos es copiosa. En este tipo, junto a las complicaciones mecánicas antes dichas, que también aparecen aunque con menor frecuencia, predominan las complicaciones metabólicas, tales como la diabetes, hiperlipemia sobre todo con aumento de los triglicéridos, hiperuricemia, hipertensión arterial y arteriosclerosis.

Estos dos tipos de obesidades nos los encontramos efectivamente con alguna frecuencia en la clínica, pero evidentemente en una proporción escasa de casos en comparación con el número de obesos, por lo que la clasificación adolecería desde el principio de excluir a la mayor parte de los enfermos. Pero además, es que nos quedan muchas dudas sobre la individualidad de estos tipos. En las obesidades de tipo androide, aconsejamos sobre todo en las mujeres- una investigación a fondo de la función suprarrenal, ya que ese mismo tipo de obesidad se encuentra en los enfermos de Cushing y más aún en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita; así como de la función ovarica, pues esa distribución de la grasa es muy característica de las enfermas portadoras de un síndrome de Stein Leventhal. Por el contrario - las obesidades de tipo ginoide son enormemente parecidas -quizás en una escala menor- a las lipodistrofias del tipo Barraquer Simonds, y es posible que sean la consecuencia de alteraciones neurológicas, a favor de lo que habla la distribución metamérica de la grasa en este tipo de obesidades. Que incluso influyen hábitos posturales o sean consecuencias laborales (se les ha llamado obesidades de mecanógrafa, por el tiempo que permanecen sentadas), junto a cierta predisposición familiar (hemos visto multitud de casos en que este tipo de obesidad se daba con gran frecuencia en la misma familia), no sería extraño.

Creemos que menos interés tienen aún, desde un punto de vista práctico, las formas calificadas por VAGUE como paralipo---

distrofias y las obesidades hiperandroides e hiperginoides, cuya expresión máxima sería la esteatopigia o "nalgas de hotentote" en las que resulta afectada de forma predominante o exclusiva esa región del cuerpo, que se da solo en mujeres bosquímanas.

Otros intentos de clasificación, como dividir las en cefálicas, torácicas, etc., o incluso alguna clasificación que con un criterio más humorístico que médico dividía a las obesidades en envidiable, risible y desastrosa, no merecen ser recordadas.

La clasificación con arreglo a la intensidad del sobrepeso (aun con las limitaciones que hemos indicado antes) tiene más interés, no solo por lo que indica con respecto a la situación general del enfermo, sino porque es un índice pronóstico. Al hablar del diagnóstico, volveremos sobre este aspecto.

III- EPIDEMIOLOGIA

III.- EPIDEMIOLOGIA

Sí bien es cierto que varios millones de humanos, con un gran porcentaje de niños, mueren en el mundo como consecuencia de una inadecuada e insuficiente ingesta de alimentos, no es menos cierto que millones de ellos ven acortadas sus posibilidades de supervivencia como consecuencia de una ingesta excesiva de calorías que en ocasiones de forma aislada y en otras asociada a una disminución del gasto calórico los va a llevar a una enfermedad de gran importancia: la obesidad. Las consecuencias de este proceso son múltiples, según iremos viendo posteriormente.

Pero además está el hecho indiscutible de que mientras la desnutrición va siendo cada vez menos frecuente, como consecuencia de la evolución natural del desarrollo social, que conlleva una mayor posibilidad de conseguir alimentos, incluso en los países de más bajo desarrollo industrial, la obesidad por el contrario va siendo más y más frecuente cada vez, por el mismo razonamiento, sobre todo en los países de nivel medio, pues también es cierto que en los países más desarrollados, y en las clases con nivel socio-económico-cultural más elevado, el porcentaje de obesidad va disminuyendo y es menor que en el resto de la población (STUNKARD, 1978) por el mejor conocimiento de los daños que ocasiona.

Según datos de la OMS, se calcula que hasta un 50% de la población mundial por encima de los 40 años en los países desarrollados o en vías de desarrollo presentan la enfermedad, como consecuencia de una ingesta excesiva de alimentos junto a una vida cada vez más sedentaria (de hecho esto ha conducido a que la National Academy of Science, National Research Council, haya disminuido los aportes calóricos aconsejables en un 10% en los últimos 10 años), en parte por las mayores comodidades para la realización de casi todos los trabajos, traslados, etc., y en parte por la cada vez más corta y cómoda jornada laboral.

En la tabla I se expresan los porcentajes de personas con sobrepeso según datos de la Metropolitan Life Insurance Company (New York) que por sí sola es bien demostrativa. La frecuencia va aumentando con la edad, pero además y sobre todo en las mujeres aumenta la intensidad del sobrepeso, siendo en los hombres menos acusadas estas variaciones.

HOWARD (1975) encuentra que más del 33% de los americanos de edad media tienen más de un 20% de sobrepeso.

En Inglaterra (SILVERSTONE, 1969) los porcentajes son similares y prácticamente casi todas las encuestas de los distintos países dan cifras parecidas.

Recientemente, BRAY, 1979, proporciona los datos que se especifican en las tablas II y III. En la II se aprecia que el porcentaje de personas con sobrepeso superior al 10% es similar en varones que en hembras (32,1 y 36,4% respectivamente), pero en tanto que en los varones la mayor frecuencia (18,1%) corresponde a sobrepesos pequeños, en las hembras ocurre lo contrario y el 23,8% tienen sobrepesos superiores al 20%. Llama también la atención, que en tanto que en los varones hay pocas diferencias en la frecuencia de sobrepeso desde los 25 (30,3%) hasta los 74 años (32,5%), en las hembras existe una progresión ascendente y en tanto que a los 25 años solo el 25,2% tienen sobrepeso, esta cifra se eleva hasta un 49% en el grupo de edad de 65 a 74 años. En la tabla III se aprecia que el porcentaje de mujeres y hombres de edades entre 25 y 44 años con sobrepeso del 20% o más, es más alto en 1971-74 que en 1961-62, en tanto que entre las mujeres de mayor edad (65 a 74 años) el porcentaje es menor en la encuesta más reciente.

En el mismo trabajo se demuestra también que las mujeres de raza negra tienen más frecuentemente obesidad que las blancas, siendo el mismo el nivel de ingresos y que tanto en

EDAD (años)	PORCENTAJE DE SOBREPESO					
	VARONES			HEMBRAS		
	<u>10-19%</u>	<u>>20%</u>	<u>Total</u>	<u>10-19</u>	<u>>20%</u>	<u>Total</u>
20 - 29	19	12	31	11	12	23
30 - 39	28	25	53	16	25	31
40 - 49	28	32	60	19	40	59
50 - 59	29	34	63	21	46	67
60 - 69	28	29	57	23	45	68

Tabla I.- Porcentaje de personas con sobrepeso, según datos de la Metropolitan Life Insurance Company. New York.

EDAD (años)	PORCENTAJE DE SOBREPESO					
	VARONES			HEMBRAS		
	<u>10-19%</u>	<u>≥20%</u>	<u>Total</u>	<u>10-19%</u>	<u>≥20%</u>	<u>Total</u>
20 - 24	11'1	7'4	18'5	9'8	9'6	19'4
25 - 34	16'7	13'6	30'3	8'1	17'1	25'2
35 - 44	22'1	17'0	39'1	12'3	24'3	36'3
45 - 54	19'9	15'8	35'7	15'1	27'8	42'9
55 - 64	18'9	15'1	34'0	15'5	34'7	40'2
65 - 74	19'1	13'4	32'5	17'5	31'5	49'0
20 - 74	18'1	14'0	32'1	12'6	23'8	36'4

Tabla II.- Porcentaje de la población con sobrepeso del 10 a 19% y 20% o más, con respecto al peso ideal. (Bray, 1979).

EDAD (años)	V A R O N E S		H E M B R A S	
	<u>1960-62</u>	<u>1971-74</u>	<u>1960-62</u>	<u>1971-74</u>
20 - 24	9'6	7'4	9'1	9'6
25 - 34	13'3	13'6	14'8	17'1
35 - 44	14'9	17'0	23'2	24'3
45 - 54	16'7	15'8	28'9	27'8
55 - 64	15'8	15'1	38'6	34'7
65 - 74	14'6	13'4	38'8	31'5
20 - 74	14'5	14'0	25'1	23'8

Tabla III.- Diferencias en dos periodos (años 1960-62 y 1971-74) de porcentajes de población con 20% o más de sobrepeso. (Bray, 1979).

unas como en otras la incidencia de obesidad es mayor a medida que aumenta la edad, y menor cuanto mejor nivel económico tienen. En los varones las diferencias son menos importantes entre los de raza blanca y negra.

STUNKARD (1978), sobre un grupo de población de -- 110.000 personas, de edades entre los 20 y 59 años, todas obesas y pertenecientes al mismo grupo de población, encontró una clara correlación entre el nivel socio-económico y la aparición de obesidad sobre todo en el sexo femenino, siendo en las de nivel más bajo, casi dos veces más la frecuencia que en las de nivel medio y seis veces más que en las de nivel alto. La misma - tendencia se vió en varones, pero menos intensa (la mitad en -- los de nivel más alto, que en los del más bajo). Se vió asimismo que existía más frecuencia de obesidad entre los que habían descendido de clase social, con respecto a sus progenitores, y también con la religión, siendo más frecuente entre los judíos, que entre los católicos y protestantes. Con respecto a la in---fluencia del medio ambiente en relación con la edad, se apreció que efectivamente los hijos criados en un nivel socioeconómico más bajo, tienen más tendencia a la obesidad, sobre todo en el sexo femenino.

En España no existen datos estadísticos de la frecuencia de obesidad en grandes grupos de población. Resultados proporcionados por el C.N.D.S. (1979) indican que hasta un 54,13% de la población estudiada tiene sobrepeso, siendo apreciable la cantidad de personas con más del 20%. La obesidad, en la mujer es más frecuente que en el varón y para ambos sexos las proporciones aumentan de forma importante a partir de los 30 años, -- siendo en las dos primeras décadas más alta la incidencia en varones que en hembras.

GARCIA MENDEZ y cols. (1980) encuentran un 45,33% de obesidades, con un 12,64% de sobrepesos entre el 25 y 50% y un

2,94% con más del 50% de sobrepeso. Ahora bien, el valor de su encuesta está limitado por el grupo estudiado, ya que se trata casi exclusivamente de dirigentes de empresa, lo que no constituye un grupo representativo de la totalidad de la población.

Los estudios sobre obesidad infantil son contradictorios y en tanto que unos autores (BORJASON, 1962; MELLVIN y cols. 1973; GARN, 1975) restan importancia al problema de la obesidad infantil, considerando que aunque parece claro que es cada vez más frecuente, no supone un problema de salud y rara vez produce problemas psicológicos en los niños. Por otra parte tampoco confirman los datos de otros autores en el sentido de ser causa de obesidad refractaria en la edad adulta, afirmando que no es solo la alimentación en la infancia, sino la presencia de otros factores (emocionales, ambientales, etc.) la que condicionaría la totalidad del trastorno.

Por el contrario la mayoría de los autores valoran de forma importante el establecimiento de la obesidad en la infancia, y adolescencia.

WOLF y LLOYD (1973) consideran que las madres que alimentan excesivamente a sus hijos en la primera infancia, hacen que con frecuencia se llegue a una obesidad en ese periodo que en un porcentaje muy alto va a conducir a adolescentes obesos y más tarde a adultos obesos.

NORMAND (1972) cree que el 80 por 100 de los niños obesos llegan a ser obesos durante la vida adulta.

HOWARD (1975) considera que 4 de cada 5 niños obesos serán adultos con sobrepeso, y que más del 50% de los adultos muy obesos (de más de 110 kilos) fueron niños obesos.

MORTIMER (1968) encuentra que la frecuencia de obesi-

dad infantil ha subido del 5,9 al 15,6% de 1955 a 1965.

Muchos trabajos aportan datos de distintos e importantes factores que pueden influir en el establecimiento de la obesidad desde la época de la infancia.

ASHER (1966) encontró que 21 niños, cuyo peso corporal excedía el percentil 97 en los segundos seis meses de la vida, tenían ya a los 5 años un exceso de peso de 4,4 k. con respecto a los normales.

EID (1970) ha encontrado que un 20% de los niños cuyo peso excedía el percentil 90 cuando tenían seis semanas, tres meses o seis meses de vida, llegaron a los 6-8 años con un peso excesivo, en tanto que esto ocurría solo en el 7% de los que a las mismas edades tenían solo un moderado exceso de peso.

LLOYD y cols. (1961) observaron que el 75% de los niños que eran obesos de los 9 a los 11 años, lo seguían siendo ocho años más tarde. Los mismos autores (1973) se reafirman en esta opinión.

SHUKLA y cols. (1972) encuentran que el 16,7% de 300 niños tenían un peso superior al 20% del normal, y que un 27,7% estaban entre el 10 y 20% de sobrepeso.

CHARNEY y cols. (1977) publican los resultados de un estudio en el que seleccionaron sujetos de 20 y 30 años de los que tenían datos de sus pesos a las tres semanas, tres meses y seis meses. El 36% de los que excedían el 90% percentil en algún momento de la infancia, fueron adultos con un peso corporal excesivo, en tanto que solo lo fueron el 14% de los niños con un peso corporal normal. Era también evidente un aumento significativo de la obesidad en el adulto cuando de niño había excedido el percentil 75 y dicho aumento era independiente de la ta

lla y del peso en el nacimiento. También apreciaron una mayor incidencia de obesidad en los adultos de clases sociales más bajas (31%) y en los que tenían padres con sobrepeso.

RAVELLI y cols. (1977) han revisado 300.000 varones de 19 años que sufrieron hambre en Holanda durante el periodo 1944-45, tratando de ver la influencia de la nutrición prenatal y perinatal sobre el desarrollo de la obesidad. Aún siendo un estudio muy amplio los resultados son poco significativos, llamando la atención en primer lugar la escasa frecuencia de obesidad en conjunto, y además el que en grupos muy parejos las diferencias sean más amplias que en otros en los que era lógico suponer mayores variaciones.

NEUMAN y cols. (1975) han estudiado 357 niños normales en el momento del nacimiento, viendo el tiempo que tardan en duplicar el peso, observando que esto ocurre antes en los niños que en las niñas, y más temprano en los que son alimentados con lactancia artificial que con natural. Los niños alimentados con lactancia artificial recibieron alimentos sólidos significativamente antes que los alimentados por la madre, presentando un incremento ponderal desproporcionado en relación con la talla. Esto podría condicionar en el niño un patrón de sobrealimentación a largo plazo con excesiva ingesta crónica de calorías. En ello parecen influir tanto la mayor facilidad para tomar el alimento, como la mayor concentración de este, bien por error o bien de forma intencionada, pues no hay que olvidar que en una gran proporción de madres persiste el afán de tener hijos gordos, que para ellas es sinonimo de saludables.

WILKINSON y cols. (1977) han estudiado a todos los niños nacidos en una zona de Newcastle y que a la edad de 10 años eran obesos. Recogieron datos antropométricos, sociales y psicológicos de los niños y de sus familiares. El 43% de los niños iniciaron su obesidad precozmente. El más frecuente factor de

riesgo fué la obesidad de la madre, que estaba presente en el 24% de los niños estudiados, en tanto que solo aparecía en el 9% de un grupo control. Influye también de forma importante la edad de la madre, que era más avanzada en las que tenían niños con sobrepeso. Como otros factores de riesgo destacaban el que la obesidad era más frecuente en el caso de hijos únicos, y cuando uno de los progenitores no convivía con el niño bien por separación, divorcio o muerte. El trabajo es de un gran interés en tanto da relieve a la influencia de los factores psicológicos de los "alrededores" del niño, para el establecimiento de la obesidad. La alteración familiar creada por la falta de uno de los progenitores, el que el niño sea hijo solo, facilita el exceso de cuidado de los niños, obligándoles a ingerir más calorías de las que necesitan. Muy posiblemente se suma a ello una disminución de la actividad física, al estar los padres pendientes de lo que pueden hacer los hijos, en lugar de que ellos participen en juegos -a veces violentos- como los demás niños.

BERLFELD y NESIER (1975) hacen un estudio muy interesante sobre el comportamiento del niño obeso y de su familia. Concluyen diciendo que la familia juega un papel de primer orden en la etiología de la obesidad del niño y piensa que la noción de herencia genética tendría que sustituirse por la de herencia social, por una herencia en la que el ambiente actúa de centro en el cual hay que colocar el valor simbólico de la alimentación.

COURT y DUNLOP (1975) estudiando un grupo de 45 niños, de los que 20 habían iniciado la obesidad en la primera infancia, y tras seguirlos durante 5 años, concluyen que en los de iniciación precoz el acumulo de grasa sigue un patrón fisiológico superior al nivel normal, observándose que no reducen el peso en respuesta a tratamientos prolongados, existiendo en ellos un buen equilibrio emocional.

DINE y cols. (1979) han hecho un estudio prospectivo

desde el nacimiento hasta los 5 años para el control de la evolución de peso y talla. Observan que existe una discreta pero consistente tendencia, en los niños incluidos en el decil superior del peso a los cinco años de edad, en el sentido de que el 30% de ellos también se hallaban en el decil superior a los seis meses y del 30 al 40% al año de edad.

En cuanto a la influencia del sexo en la frecuencia de obesidad son múltiples las encuestas que confirman los datos que ya hemos indicado antes por lo que no incurriremos en repeticiones.

El factor clase social o económica, ha sido asimismo bien estudiado y a él también nos hemos referido anteriormente. En los países del Tercer Mundo, en los que las posibilidades alimentarias son francamente precarias la obesidad es menos frecuente; pero la incidencia es mucho mayor entre las clases sociales bajas de los países desarrollados o en vías de desarrollo.

Como causa importante de ello, hay que valorar la mayor ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono que de proteínas por el mayor coste de estas. Pero además es claro, que influyen también de forma decisiva en muchos casos la falta de criterio para la selección de los alimentos, los conceptos erróneos sobre el valor nutritivo de los mismos, así como la falta de conocimiento sobre los riesgos que la obesidad conlleva. Como además en las clases sociales bajas no es tan prevalente la influencia de los dictados de la moda, tampoco este factor actúa como limitante para la aparición de la obesidad.

En hombres de empresa de un cierto nivel laboral, la obesidad es más frecuente que en otros del mismo nivel, que no tienen que desarrollar una actividad "social" tan marcada. En ellos tienen gran influencia, la ingesta de alcohol, las "comidas de compromiso", etc. Sin embargo, es curioso el artículo

de "The Angeles Times" (2-6-1974) en el que se comentaba que solo el 9% de los hombres que ganaban entre 25 y 40.000 dólares al año, tenían sobrepeso, en tanto que este porcentaje subía a más del 40% en los que ganaban entre 10 y 20.000 dólares. Esto no es más que la expresión de que los altos ejecutivos se cuidan más en el aspecto físico, que muchas veces les es imprescindible para desarrollar su labor. Aunque no sea un aspecto médico, tiene también interés el hecho de que los individuos obesos (sobre todo del sexo femenino) tienen más dificultades para encontrar -- puestos de trabajo.

La actividad física juega también un papel importante en el desarrollo y evolución de la obesidad tanto en el hombre como en los animales de experimentación. De hecho se puede producir una obesidad extrema en ratas a las que se somete a una inmovilidad casi completa.

En la moderna sociedad actual hay una clara disminu--ción del ejercicio, que ha llevado incluso a disminuir los aportes calóricos aconsejables. Esto independientemente de la in---fluencia beneficiosa que tanto a nivel metabólico, como cardio-circulatorio, respiratorio, etc., proporciona un ejercicio habitual. Aunque solo con ejercicio la pérdida de peso es menor que con dieta, autores del prestigio de BJORNTORP (1978) lo preconizan por los otros tipos de ventajas que ocasiona. LEWIS y cols. (1976) han tratado con ejercicio y una restricción calórica muy moderada a un grupo de 22 mujeres obesas de 30 a 52 años, viendo que en 17 semanas perdían un 5% del peso de grasa, al tiempo que observaron una gran mejoría en la frecuencia cardiaca y presión sistólica tras un ejercicio submáximo, a las 17 semanas de entrenamiento. La media de los triglicéridos del plasma y del -colesterol total no cambió, pero el cociente lipoproteínas del colesterol de alta densidad/lipoproteínas de baja densidad, aumentó de forma significativa.

IV-ETIOPATOGENIA

IV.- ETIOPATOGENIA

I.- FACTORES ETIOLOGICOS

Si revisamos las posibles causas de obesidad (figura 1), vemos que en todos los casos, salvo quizá en los de causa genética -de los que sabemos muy poco- el camino para el acumulo de grasa es la creación de un balance energético positivo, es decir, un predominio de la ingesta sobre el gasto.

A.- ALTERACIONES HIPOTALAMICAS.-

El síndrome de obesidad hipotalámica está en la actualidad bien establecido tanto clínica como experimentalmente, si bien los casos descritos en patología humana son muy pocos. Esta forma de obesidad se produce como consecuencia de agresiones a los núcleos ventromediales del hipotálamo y aparece en todas las especies estudiadas incluido el hombre (BRAY, 1976; BERNARDIS y cols., 1976; BRAY y YORK, 1979). BRAY (1978) que ha estudiado 12 casos y revisado 68 casos de la literatura encuentra que la causa mayor son craneofaringiomas, que aparecen generalmente antes de los 40 años (solo 9 de los 68 tenían más de esa edad). El acumulo de grasa se produce como consecuencia de hiperplasia celular. Cuando se lesiona el hipotálamo se produce hiperfagia que conduce a la obesidad, puesto que en el hipotálamo están los centros responsables de la integración de la información relacionada con los depósitos calóricos del organismo. Experimentalmente se ha demostrado que tras la lesión de los centros ventromediales se produce un aumento del tamaño de los islotes de Langerhans y consecutivamente un estado de hiperinsulinismo. Esta elevación de la insulina se produce sin la correspondiente disminución de la glucosa (BRAY, 1980) y aparece unos días después de producida la lesión. Si se previene la situación de hiperinsulinismo, destruyendo previamente los islotes con aloxana, estreptozotocín

ALTERACIONES HIPOTALAMICAS

Tumores (síndrome de Babinski-Fröelich)
Traumatismos
Procesos inflamatorios

ENDOCRINOPATIAS

Hipercorticalismos
Hipotiroidismos
Insulinomas
Trastornos ováricos:
Ovariectomía
Síndrome de Stein Leventhal

ALIMENTARIAS O POR CEBAMIENTO

DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD FISICA

GENETICAS

Síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Bield
Síndrome de Prader-Willi, etc.

INDUCIDA POR DROGAS

Ciproheptadina
Fenotiazinas
Hidracidas, etc.

Fig.1.- Posibles causas de obesidad.

o cirugía (FRIEDMAN, 1972; GOLDMAN y cols., 1972; YORK Y BRAY 1972), se previene el síndrome de hiperfagia y no aparece la obesidad. Parece establecido que la conexión entre el hipotálamo ventromedial y la secreción de insulina se realiza a través del vago, ya que la sección de este nervio evita la hiperfagia y el sobrepeso. Esta teoría se ha confirmado recientemente en estudios en los que los islotes pancreáticos fueron transplantados a la cápsula renal, con lo que no se producía obesidad (BRAY y cols., 1979).

Las características clínicas que se aprecian en este tipo de enfermos se pueden reunir en tres tipos de hechos: el primero está relacionado con la hipertensión intracraneal y se manifiesta por cefaleas y alteraciones visuales secundarias al edema de papila, el segundo grupo de síntomas son manifestación de alteraciones endocrinas e incluyen amenorrea, impotencia, diabetes insípida a veces y síntomas de insuficiencia adrenal y tiroidea, pudiendo existir afectación uní o pluriglandular; el tercer tipo está constituido por una variedad de daños psicológicos o neurológicos que incluyen convulsiones, hipo o hipertermia -ésta última de muy mal -- pronóstico- bulimia, somnolencia y coma.

B.- ENDOCRINOPATIAS.-

El síndrome de Cushing y los insulinomas se ponen muchas veces como ejemplos típicos de las obesidades endocrinas y sin embargo es muy discutible que tengan un factor patogénico distinto - del de otros tipos de obesidades. Además no hay que olvidar que estas entidades son una despreciable minoría ante la masa global de obesos, y las alteraciones en ellos encontradas no son aplicables al resto de los enfermos.

Pero independientemente es que hay que valorar el hecho - de que en el Cushing la obesidad no es tal, en muchas ocasiones, - y cuando se encuentra de forma importante, hay que pensar en que es independiente de la hiperfunción adrenal. Baste recordar que el

cortisol actúa como lipolítico, y lo que realmente se encuentra en estos enfermos es una distrofia grasa, que sin que sepamos porqué se acumula en algunas partes del cuerpo (obesidad centrípeta), -- siendo las extremidades delgadas, y con una cantidad total de grasa, a su nivel, inferior a lo normal. Pero es que además las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y los elevados niveles de insulina plasmática, consecuencia del antagonismo insulínico secundario al exceso de glucocorticoides, pueden jugar un papel fundamental en este proceso, y desviar la causa a los mismos hechos que acontecen en otros tipos de obesidades.

En los insulinomas, las cosas son bastante claras, ya que las hipoglucemias frecuentes conducen a un aumento de la ingesta de alimentos, con el objeto de evitar el daño cerebral. En 4 casos publicados por nosotros (1972) y en varios más vistos -- posteriormente había el denominador común de obesidad, pero también de una gran ingesta de alimentos, que en alguna ocasión era de glucosa pura, que una enferma confesó compraba por kilos. El hiperinsulinismo que define al proceso -recordemos el efecto lipogénico y antilipolítico de la insulina- es hecho suficiente para explicar la obesidad. Experimentalmente está claramente establecido que las inyecciones de insulina soluble, ocasionan aumento de peso.

Los enfermos con hipotiroidismo con frecuencia presentan obesidad, si bien creo necesario insistir que no es sinónimo de sobrepeso, y que muchas veces el exceso de peso en estos enfermos -que les presta apariencia de obesos- es consecutivo a la infiltración de mucopolisacáricos que les produce el mixedema. La explicación del porqué pueden además presentar aumento de la grasa corporal viene dada por la disminución de la actividad, y del gasto metabólico, secundarios al déficit de hormonas tiroideas.

Los trastornos ováricos, especialmente el síndrome de Stein Leventhal, ocasionan frecuente obesidad, que a veces es su única manifestación clínica, posiblemente a través del exceso de

producción de hormonas ováricas, que aumentando la resistencia a la insulina, producen un hiperinsulinismo secundario.

C.- ALIMENTARIAS.-

Las obesidades alimentarias o por cebamiento se definen por si mismas, habiéndose demostrado experimentalmente tanto en animales de experimentación como en humanos que dietas ricas en grasa y/o en hidratos de carbono, pueden ocasionar obesidad si proporcionan cantidad suficiente de calorías. Constituyen sin duda, la inmensa mayoría de todos los casos que se ven en la clínica -en muchas ocasiones actúa como cofactor una disminución de la actividad física- y el conocimiento del control de la ingesta de alimentos y la forma de modificarlo, pueden ser la base de una terapéutica eficaz en el futuro. De forma evidente, factores sociales, económicos y todo el entorno que rodea al obeso, sobre todo en la infancia y adolescencia, influyen de forma importante en el desarrollo y mantenimiento de este tipo de obesidades (STUNKARD, 1978).

D.- INACTIVIDAD FISICA.-

La inactividad es un factor importante en el desarrollo de la obesidad como demostraron los trabajos ya clásicos de MAYER (1965) en los que usando cinematografía en cámara lenta, vió que los adultos obesos desarrollaban mucha menos actividad que los controles normales de la misma edad, sexo, tipo de trabajo, etc. Por otra parte, cuando se introduce a animales en pequeñas cajas, que les limitan casi totalmente la movilidad, ganan un 50% más de peso que los controles que con la misma dieta realizan un ejercicio normal. Tras la lesión de los núcleos ventromediales del hipotálamo se produce una intensa obesidad, pudiéndose comprobar (BRAY, 1980) que el aumento del peso está más en relación con la disminución de la actividad física, que con el aumento de la ingesta.

De los trabajos de BJORNTORP y cols, (1970, 1972, 1973 y 1977) y de BJORNTORP (1977 y 1978) que han profundizado en el estudio de la eficacia del aumento de la actividad física en el tratamiento de la obesidad, se puede concluir que aunque la disminución del peso que se consigue es menor que con el tratamiento dietético, los resultados a largo plazo son mejores y las recidivas menos. Además el entrenamiento físico es también efectivo en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, tales como la disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. FRANKLIN y cols. (1979) estudian la función cardiorespiratoria, la composición del cuerpo y la concentración de colesterol y triglicéridos, antes y después de un programa de entrenamiento físico de moderada intensidad, observando una disminución del peso, del engrosamiento del pliegue cutáneo y de la función cardiorespiratoria en los obesos. KROTKIEWSKI y cols. (1979 y 1980) observan que la eficacia del ejercicio físico es mayor en los casos de obesidad hipertrófica, que en la hiperplásica.

E.- GENÉTICAS.-

Las obesidades transmitidas genéticamente son poco frecuentes tanto en animales como en el hombre. En los animales se encuentran formas de herencia dominante, recesiva o poligénica o multifactorial. En las formas recesivas se ha descrito por BRAY y cols. (1978) un defecto enzimático que necesita más investigación. Entre los animales con obesidad genética, es llamativo el que casi siempre tengan al mismo tiempo una diabetes hereditaria. BRAY (1980) sugiere la existencia de dos modelos de obesidad: una obesidad hipotalámica que no dependería esencialmente de factores hormonales (hipófisis y adrenales), estando en estos casos la hiperinsulinemia y la hiperfagia mediada fundamentalmente por el vago; y una obesidad transmitida genéticamente, que para manifestarse necesita imprescindiblemente de la presencia de la hipófisis y suprarrenales. Pero también en los animales influyen los facto-

res ambientales y como él mismo dice (BRAY, 1978) la obesidad animal se encuentra fundamentalmente en los animales que nosotros comemos, que nosotros queremos o sobre los que nosotros trabajamos. Los factores nutricionales y la actividad física, son sin duda los más importantes en el desarrollo de la obesidad animal, habiéndose demostrado que la composición de la dieta tiene un efecto profundo sobre la intensidad del almacenamiento de calorías. No hay más que recordar los procedimientos de engorde usados en medicina veterinaria para no tener que insistir en la influencia de la alimentación sobre la adiposidad en los distintos animales.

Los raros casos de obesidad genética humana (síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl; Prader-Willy; Alstrom, etc.) tienen generalmente asociado un disturbio hipotálmico y a veces diabetes con hiperinsulinismo. Es posible que en ellos exista una influencia de los centros del hambre, lo que junto al hiperinsulinismo y a la disminución de la actividad física -muy acentuada en algunos de estos enfermos- sean responsables de la obesidad.

En los humanos la importancia de los factores genéticos está sometida a una gran controversia, a pesar de que se ha intentado aclarar por los estudios en gemelos y por los estudios familiares.

En el antiguo y ya clásico trabajo de NEWMAN y cols. (1939) sobre 50 pares de gemelos univitelinos criados en el mismo ambiente, la diferencia media de peso fué de menos de 2,5 k. y en un solo par era superior a los 5,5 k. En contraste, la diferencia en el peso de gemelos bivitelinos y de hermanos no gemelos era de unos 4,5 k. y mas de la cuarta parte tenían diferencias superiores a los 5,5 k. Ahora bien, en 19 pares de gemelos univitelinos criados en diferentes ambientes, había una ma-

yor diferencia en el peso (más de 4 k.), lo que sin restar totalmente la importancia a los factores genéticos, induce a valorar el posible papel del medio ambiente y de las costumbres alimentarias. BORJASON (1976) estudia 101 pares de gemelos, de los que 40 son univitelinos y 61 bivitelinos, concluyendo que la influencia genética es más importante que el medio ambiente y que la nutrición en la primera infancia, en el desarrollo de la obesidad antes de la pubertad.

Los estudios familiares para valorar la influencia de los factores genéticos son muy contradictorios. Los trabajos de MAYER (1953) viendo que si ambos progenitores son obesos el 80% de la descendencia lo será, y solo el 10% de los niños son obesos si sus progenitores no lo son, tiene mucho menos valor del que en principio pudiera parecer, pues como hemos visto en el apartado de "epidemiología", hay una evidente influencia del estado nutricional de las personas que se encargan de cuidar a los niños, sobre todo del sexo femenino. Apoya más la poca influencia genética, el hecho de que aunque el desarrollo en número de las células adiposas se inicia en la vida fetal (sobre todo en el último trimestre), el peso de los hijos de madres obesas (salvo si son diabéticas) es normal, y el que tanto experimentalmente (HIRSCH y cols., 1979), como en niños recién nacidos se haya encontrado un número de adipocitos normal.

WITHERS (1964) ha examinado la correlación entre los niños adoptados y los criados por sus padres, encontrando que en los primeros había una correlación muy baja, en oposición a lo que ocurría en los segundos, pensando que los factores genéticos tienen una gran influencia en el desarrollo de la obesidad. Sin embargo DONER y cols. (1971), COURT y cols (1978), DINE y cols. (1979) y muchos más, encuentran en sus trabajos una clara correlación entre la sobrealimentación y la influencia de los factores ambientales como condicionantes de la obesidad, va

lorando de forma fundamental, sobre todo en los niños, las características del entorno en que se crían.

F.- INDUCIDA POR FARMACOS.-

Diversos agentes farmacológicos (figura 1) son capaces de favorecer la aparición de obesidad. La mayoría de ellos (hidrazidas, ciproheptadina) lo que producen es un aumento de la sensación de hambre, y en otros coadyuva la disminución de la actividad física provocada por algunos psicofármacos.

Podemos concluir pues, que aunque son muy numerosos los factores que pueden contribuir al establecimiento de la obesidad, de todos ellos, solo la disminución de la actividad física y los factores nutricionales, suponen causas mayores para explicar la obesidad en la inmensa mayoría de los enfermos, puesto que el resto de las causas, si bien evidentes en algunos casos, no explican en conjunto más que un mínimo y bien definido número de obesos.

II.- FACTORES PATOGENICOS

De lo anteriormente expuesto se saca la conclusión de que hay que centrar el problema en la creación de un balance energético positivo para que se produzca la obesidad. Y esto depende fundamentalmente de dos factores, el gasto calórico y el ingreso de energía. En cuanto al primero, ya antes, hemos valorado la influencia e importancia que pueden tener, y más tarde nos referimos, si bien brevemente, de nuevo a él. Queda pues por explicar, que factores están implicados en el control de la ingesta de alimentos y en el almacenamiento de energía.

Si recordamos que durante la vida adulta de muchas especies el peso del cuerpo permanece constante durante largos periodos de tiempo y que en los humanos hay solo un pequeño au-

mento del peso, en condiciones normales, desde los 20 hasta los 50 años, a pesar de que solo con que se almacenase un 1% de las calorías ingeridas, se produciría un gran exceso de peso a -- lo largo de su vida, debemos sacar la conclusión de que existen una serie de sistemas de regulación que permiten el mantenimiento del peso del cuerpo dentro de unos límites estrechos y que - solo cuando se alteran, dan lugar al establecimiento de la obesidad o de la delgadez. Es realmente un milagro de adaptación, el que a pesar del tremendo cambio que ha supuesto la variación del duro ejercicio del pasado al estilo de vida sedentario de hoy, muchas personas mantengan un peso relativamente constante, después de haber consumido más de 50 toneladas de alimentos desde de los 20 a los 60 años.

Vamos a revisar a continuación, que factores pueden influir en el mayor o menor acúmulo de triglicéridos en los adipocitos, e igualmente aquellos que pueden ocasionar un aumento de la masa celular adiposa.

A.- FISIOPATOLOGIA DEL TEJIDO ADIPOSO. Aunque durante mucho tiempo se consideró que el tejido adiposo no tenía otra finalidad que la de almacenar energía, constituyendo casi exclusivamente un material de depósito inerte, sabemos en la actualidad que es un órgano activo con una gran capacidad enzimática.

Fue equiparado a una variante del tejido conjuntivo, pensando que los adipocitos no eran sino fibrocitos que en un momento determinado se cargaban de grasa. Ahora sabemos que el tejido adiposo se individualiza ya en el embrión humano, derivando del mesenquima, formándose a expensas de esbozos lentiformes con sistentes en una red de capilares sanguíneos y células adiposas. Tiene una importante inervación directa, con terminaciones nerviosas en contacto con las células. Tiene además una gran riqueza de

vasos sanguíneos, siendo importante el que la distancia entre el capilar y la célula es de alrededor de dos micras, con lo que se facilitan los intercambios entre los metabolitos vehiculizados por la sangre y los elaborados por los adipocitos. Un detalle digno de señalar es la gran riqueza del tejido adiposo en polinucleares basófilos, debido a la riqueza de estos en heparina, que actúa como cofactor imprescindible de la lipoproteína lipasa.

Dentro del tejido adiposo la parte metabólicamente activa, según se ha demostrado por microscopía electrónica, es una delgada capa del citoplasma que rodea a las vacuolas y que se muestra extraordinariamente activa, mientras que los triglicéridos almacenados en el interior de las vacuolas son metabólicamente inertes, en tanto están dentro de ellas.

1.- CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LOS ADIPOCITOS

Las células adiposas pueden extraer de la sangre circulante los quilomicrones y las lipoproteínas, de donde los triglicéridos son desdoblados a glicerol y ácidos grasos a nivel de la membrana del adipocito. Una vez dentro de la célula, estos productos son de nuevo re combinados, formándose triglicéridos que son almacenados. Así pues, tienden a almacenar grasa cuando existe abundancia de alimentos y a liberar las grasas de depósito cuando las necesidades del organismo lo requieren.

El paso de quilomicrones de la sangre a la célula adiposa se realiza gracias a la presencia de una enzima, la lipoproteína lipasa, que actuando a nivel de la membrana celular, transforma los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos, es decir, que es la enzima encargada de regular la hidrólisis de los triglicéridos circulantes. Esta enzima se ha encontrado además de en el tejido adiposo, en el corazón, músculo esquelético, glándula mamaria, bazo, pulmón y riñón. La concentración de la

enzima en plasma es muy pequeña ($1,9 \pm 0,7$ mU/10⁶ células, según BRUNZELL y cols. 1980), aumentando mucho después de la inyección de heparina, que actúa como cofactor imprescindible. Se la conoce también como actividad lipolítica post-heparina y factor de aclaramiento. La actividad lipoproteínolípásica de los tejidos, puede sufrir cambios en virtud de las distintas condiciones del organismo. Estos cambios repercuten en la captación de los triglicéridos. Así se ha visto que hay un aumento de actividad a nivel de la glándula mamaria durante la lactancia y en el tejido adiposo, después de la administración de una comida rica en grasas, mientras que disminuye en el tejido adiposo en las diabetes y en la inanición (GUY-GRAND y cols., 1975). En contraste la actividad en el músculo cardíaco aumenta durante el ayuno prolongado. Las células grasas sintetizan lipoproteín-lipasa en presencia de glucosa e insulina, pero no en presencia de agentes que aumentan los niveles intracelulares de ácidos grasos (PATTEN, 1970).

LITHELL y cols. (1978) han medido la actividad de la lipoproteínolipasa en diversas zonas de mujeres obesas, encontrando que esta es mayor por gramo y por célula en el tejido adiposo de la región glútea y femoral que en diversas zonas del abdomen, estando relacionado con el mayor volumen de las células a esos niveles. De hecho dentro del mismo individuo la actividad por gramo era mayor en los puntos en que los adipocitos eran más grandes. Parece lógico deducir que esta mayor actividad de la lipoproteínolipasa por unidad de peso en algunos lugares del tejido subcutáneo, facilita el almacenaje de grasa en estos lugares, favoreciendo cada vez más el incremento de volumen de la célula.

Estudios "in vivo" muestran una liberación multifásica de la enzima en la circulación después de la inyección de heparina (BRUNZELL, 1972), que es máxima no solo en tanto los quilomicrones permanecen dentro del espacio extracelular rodeando al adipocito, sino que también estimula la reesterificación de los ácidos grasos, provocando la formación de fosfato de glicerol -

dentro de la célula.

Los estudios con microscopia electronica, parecen confirmar que la lipoprotein-lipasa se localiza en las células endoteliales de la superficie de los capilares, lugar al que es -facilmente accesible la heparina.

Además de la síntesis de triglicéridos, que se efectua en el tejido adiposo por recombinación de los productos de desdoblamiento, hay dentro del adipocito una síntesis "de novo" de -triglicéridos, a partir de ácidos grasos de cadena larga y de alfa-glicerofosfato que proviene del metabolismo de la glucosa (figura 2). Dentro del tejido adiposo, no se puede efectuar la sintesis de triglicéridos a partir del glicerol, pues no posee gli-ceroquinasa suficiente para su aprovechamiento. Los ácidos gra--sos, pueden también ser sintetizados dentro de la célula a par--tir de la glucosa o de otros precursores, o bien ser obtenidos de los triglicéridos circulantes.

Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo, como consecuencia de una u otra síntesis, cuando las necesidades del organismo lo requieren son hidrolizados de nuevo -dentro del tejido adiposo- a glicerol y ácidos grasos libres que pasan a la sangre. La vida media de los ácidos grasos libres (NEFA) en la sangre es de solo algunos minutos, circulando unidos a la albumina plasmática y siendo captados por los distintos tejidos que --los utilizan, salvo el tejido nervioso. La liberación de NEFA --aumenta con el ayuno, con la tensión emocional, con el miedo y con todas aquellas situaciones que supongan una descarga simpatico-adrenal.

La hidrolisis o desdoblamiento de los triglicéridos, dentro de la célula adiposa, es catalizada por unas lipasas es-pecíficas, que atacan y desdoblan a los triglicéridos, de las -que la mejor conocida es la triglicerido-lipasa, y a la que tam

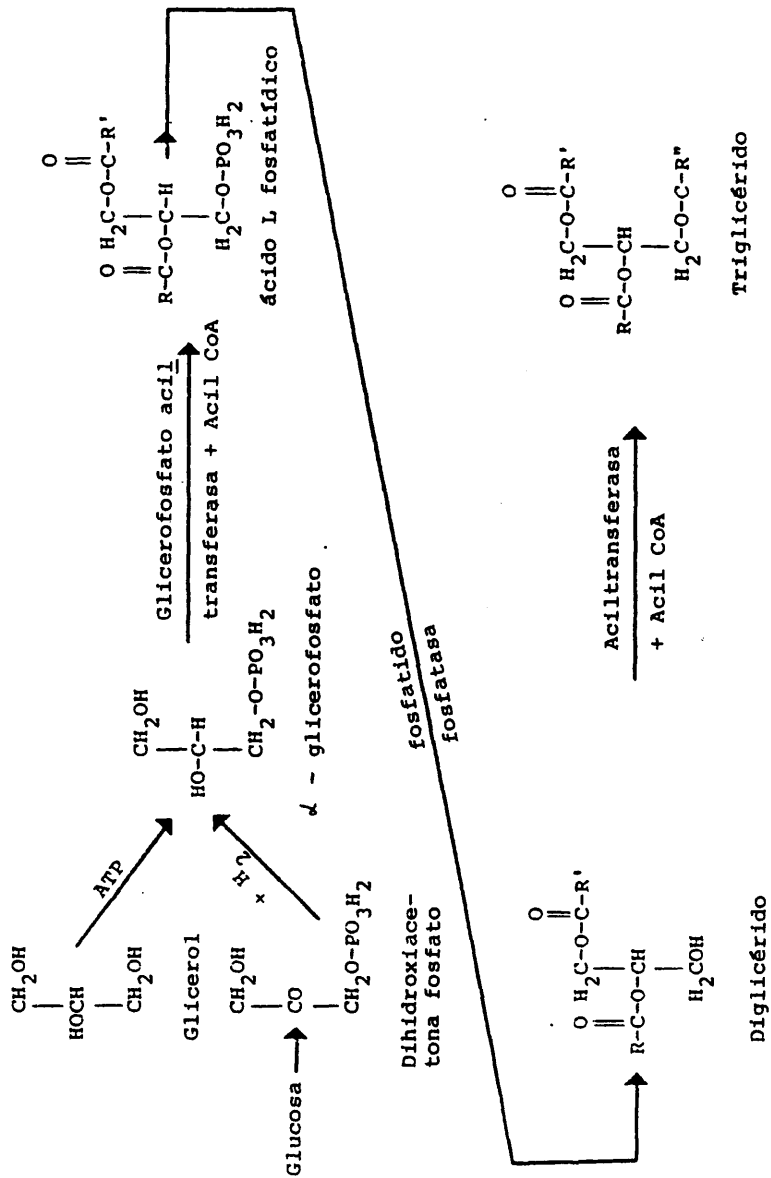


Fig. 2.- Síntesis de triglicéridos por la vía del alfa-glicerofosfato.

cy

bién se conoce con el nombre de lipasa hormono-sensible, pues distintas hormonas más o menos intensa y rápidamente modifican en sentido positivo o negativo su actividad.

El cofactor imprescindible de la lipasa hormono-sensible es el AMPc. La concentración intracelular de este, va a regular la acción de la enzima, estando el mismo sometido a la acción de dos enzimas: la adenil ciclasa y la fosfodiesterasa, que catalizan rápidamente la síntesis y la degradación del AMPc. Por tanto, todo aquello que actúe sobre estas enzimas, va a modificar en último término la hidrólisis de los triglicéridos.

La adrenalina y noradrenalina, aumentan "in vivo" e "in vitro", incluso a debil concentración, la actividad de la lipasa hormonosensible, por estimulación de la adenil ciclasa. Experimentalmente se ha visto, en ratas, que esta acción es muy rápida y se acompaña de una entrada de glucosa en los adipocitos. Se ha observado asimismo que ante una reacción de alarma, aumenta la tasa de NEFA, como consecuencia de la descarga adrenalínica. Por el contrario la movilización de los NEFA disminuía en los animales a los que se anulaba la acción de la adrenalina por la administración de agentes bloqueantes. El aumento de la liberación de NEFA tras la administración de adrenalina es mayor, si al tiempo se inhibe con cafeína la acción de la fosfodiesterasa. Por tanto estas hormonas actúan como lipolíticas.

Otras hormonas como ACTH, TSH y glucagón, estimulan igualmente la actividad de la adenil ciclasa, aumentando la concentración de AMPc en el adipocito y favoreciendo la lipólisis. Sin embargo su acción no parece ser demasiado importante en condiciones fisiológicas y solo excepcionalmente y en cantidades muy superiores a las normales, parecen tener una acción objetiva.

Hay mucha confusión en lo que respecta a la moviliza--

ción de la grasa por la hormona del crecimiento (GH o STH). Aunque se ha visto que los NEFA, los cuerpos cetónicos en sangre y el contenido en grasa del hígado aumentan después de administrar STH, no es posible demostrar liberación de los NEFA al añadir STH purificada al tejido adiposo del epididimo de rata. Parece absolutamente seguro que para la que la STH tenga efecto movilizador de las grasas, es precisa la presencia de hormonas suprarrenales. Ahora bien, incluso en estas condiciones, el efecto lipomovilizador tarda alrededor de dos horas en producirse, y es inhibido por la acción de la puromicina (que bloquea la síntesis proteica) y de la actinomicina D (que paraliza la formación de RNA), lo que indica que durante ese tiempo se está produciendo la síntesis de otra proteína y que sería esta la que ejercería la acción lipomovilizante y no la misma somatotropa. En la actualidad se piensa que es la somatomedina la que realiza la acción.

Las hormonas tiroideas y los glucocorticoides, aumentan la actividad de la lipasa hormonosensible, por aumento de la sensibilidad de la misma a la acción de otras hormonas lipolíticas y no por acción directa, es decir, sería una acción permisiva. Que esto es así, lo demuestra el que muchas sustancias capaces de producir movilización de la grasa, no ejercen su acción en ausencia de hormonas suprarrenales o de tiroxina. Así en el animal suprarrenalectomizado, no se produce la movilización de la grasa, que normalmente existe cuando se administra alcohol etílico, pero sí, si se administran glucocorticoides. Igual se ha demostrado en otras experiencias en animales hipofisectomizados en ausencia de tiroxina.

Otras sustancias no hormonales con acción lipomovilizante son la cafeína y la teofilina que actúan a través de provocar una inhibición de la fosfodiesterasa.

Contrariamente con lo que ocurre con las sustancias antes dichas, que tienen un efecto lipolítico, la insulina y la

prostaglandina PGE-1, inhiben la acción de la lipasa hormonosensible, bloqueando la formación de AMPc y actúan como antilipolíticas. Más tarde insistiremos sobre este interesante aspecto, sobre todo en lo que se refiere a la insulina, pues vamos a ver, que en la mayoría de los casos el hiperinsulinismo está presente en la obesidad.

El ácido nicotínico, la vitamina D-2 y la fosfolipasa C (una enzima de origen bacteriano) disminuyen igualmente la acción de la lipasa hormonosensible, dificultando la hidrólisis de los triglicéridos.

El tejido adiposo tiene al mismo tiempo un importante papel en el metabolismo de las proteínas. Con aminoácidos marcados con carbono radioactivo se ha demostrado una incorporación muy activa de las proteínas en los adipocitos, donde por otra parte también se produce la degradación de ciertos aminoácidos.

2. - CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL TEJIDO ADIPOSO.

Partiendo de estudios en la rata se demostró (ENESCO y cols., 1962 y WINICK y cols., 1965) que se podían describir tres fases de crecimiento en cualquier órgano: un periodo inicial de hiperplasia; una fase de hiperplasia más hipertrofia, y finalmente el crecimiento se hace exclusivamente por hipertrofia. Similares estudios se han hecho en diversos tejidos humanos, incluyendo cerebro (HOWARD, 1969 y WINICK, 1968 y 1973), riñón, hígado y músculo (WIDDOWSON y cols., 1972), que sugieren que lo mismo puede ser aplicado en términos generales al hombre.

Aunque este patrón de crecimiento es común a todos los órganos no regenerativos, el tiempo en el cual la división celular cesa, difiere de órgano a órgano y en cada especie. En la rata la división celular cesa a los 90 días en el riñón y en el pulmón, mientras que en el cerebro lo hace a los 14 días. El cobaya

nace con el cerebro completamente desarrollado, en tanto que en el hombre se retrasa hasta los 6-8 meses y en el cerdo solo se completa después de los 3 años.

BROCK (1972) sugiere que en el hombre el periodo sensible de reduplicación del tejido adiposo se extiende desde las 30 semanas de la vida intrauterina a los 9 a 12 meses de la vida extrauterina, pero como vamos a ver a continuación este aspecto esta muy sometido a controversia.

Los estudios sobre la celularidad del tejido adiposo se iniciaron a raíz de los trabajos de HIRSCH y KNITTLE que luego se han multiplicado (1966, 1968, 1969, 1970, 1972, 1975, 1976 y 1977) abriendo un nuevo camino de investigación.

En su más clásico trabajo (1969) comparando 20 sujetos obesos (142 kg. de peso medio) con 5 normales (peso medio de 65k.) vieron que aunque el total del volumen de grasa era muy diferente de unos a otros, el tamaño celular no explicaba más que el 40% de esa diferencia, en tanto que el número de las células era un 190% superior en los sujetos con sobrepeso. Comparando el número de células con la cantidad total de grasa en el grupo de los obesos -- vieron que existía una buena correlación y así los menos obesos -- tenían un número de células entre 40 y 60 por 10^9 (normal en el estudio $26,83 \times 10^9$), en tanto que aquellos con una mucha mayor -- cantidad de grasa el número de células estaba directamente relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad y aquellos en -- los que había aparecido antes de los 10 años tenían más células -- que los que habían iniciado la obesidad entre los 10 y 20 años y estos más que los que eran obesos desde la edad adulta. Observando el efecto de la reducción sobre la celularidad, vieron que tras someterles a una dieta controlada de 600 calorías, con pérdida de hasta 50 k. disminuía de forma notable el tamaño de las células, pero no se modificaba o solo lo hacía de forma muy ligera el número.

Este trabajo fue el punto de partida de una serie de estudios que en términos generales vienen a confirmarlo, si bien algunos recientes establecen una gran discusión sobre la frecuencia de hipercelularidad en los distintos obesos, en relación con el punto anatómico en el que se hace la biopsia, edad de iniciación de la obesidad, intensidad de la misma, etc.

Son muy demostrativos los trabajos sobre voluntarios (SIMS y cols., 1968) de peso normal, a los que se practicaron varias punciones de tejido adiposo durante dos periodos: uno de sobrealimentación hasta conseguir un exceso de peso de 10 k. y luego con regimen restrictivo hasta volver al peso inicial. Durante la primera fase se producía un aumento de la masa adiposa por aumento del volumen de los adipocitos pero sin modificación del número; mientras que en la segunda fase el volumen de los adipocitos volvía a lo normal, permaneciendo inmodificado el número. Parece ser que solo con una restricción muy precoz --antes del destete-- del aporte de calorías se consigue una --disminución del número de células adiposas en la rata (KNITTLE, 1974).

Estudiando a personas obesas y no obesas entre los 2 y 18 años de edad, KNITTLE (1974) ha visto que la cantidad absoluta de grasa no varía significativamente en los niños no obesos entre los 2 y los 10 años en tanto que en los obesos hay un significativo aumento de la cantidad de tejido adiposo. No se han visto modificaciones en el tamaño medio de las células en los niños obesos entre los 2 y los 12 años y en ninguno de los dos grupos el tamaño de los adipocitos excedió al de los adultos.

KROTKIEWSKI y cols. (1975) estudiando 31 mujeres de 52 años y 13 de 22 años, todas ellas con un peso mantenido entre un más-menos 10% del peso ideal, vieron que las de 52 años tenían una mayor cantidad de grasa en el cuerpo con una menor masa de células. En ellas el incremento de la grasa era exclusivamente ex--

plicable por el mayor tamaño, puesto que las más jóvenes tenían un número significativamente mayor. Se saca la conclusión de que aunque se sabe que la vida media de los adipocitos es muy larga (HOLLEMBERG, 1973), el número total va disminuyendo a lo largo de la vida, al tiempo que aumenta el volumen, como si se tratase de mantener una masa adiposa constante, en condiciones normales.

También de importancia, es el hallazgo de SALANS -- (1974) de que los enfermos con obesidad hipercelular tienen un aumento para toda la vida de la masa total de células adiposas. En el mismo trabajo, sobre mujeres de distintas edades, observaron que las células de mayor tamaño estaban en la región abdominal en los dos grupos (otros autores no lo confirman), siendo más pequeñas las células de la región glútea y femoral. También vieron que los niveles de insulina, eran más altos en los sitios de adipocitos más voluminosos.

En el trabajo de KNITTLE (1974), no ya en relación con el tamaño, sino con el número, observaron que no hay modificación significativa del número de células en los niños no obesos antes de los 10 años, (figura 3) en tanto que en los obesos el número va aumentando, alcanzando ya a la edad de los 6 años valores similares o incluso superiores a los adultos (figura 4). Vemos - pues que el desarrollo de los depósitos de grasa en los niños obesos se produce de una forma cualitativa y cuantitativamente distinta que en los niños normales. Alrededor de los dos años de -- edad, los niños obesos tienen ya células adiposas de mayor tamaño y en mayor número que los no obesos. De los 2 a los 16 años, tienen lugar un aumento rápido del número sin aumento del tamaño, en los obesos. En los niños normales, no hay aumento importante del número ni del tamaño entre los 2 y los 10 años, comenzando a partir de esa edad una elevación de los depósitos grasos por modificación tanto del tamaño como del número de las células.

Parece que la velocidad de proliferación celular aun

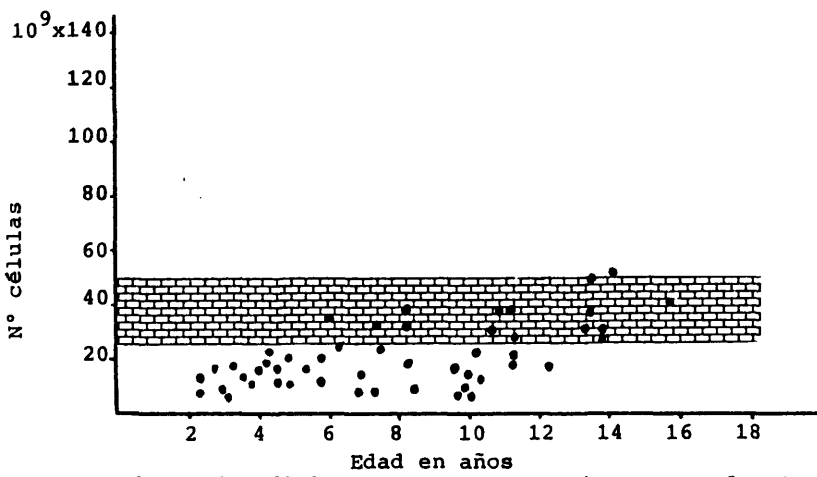


Fig.3.-Número de células en personas no obesas. La franja horizontal corresponde a los valores normales para adultos sin sobrepeso.

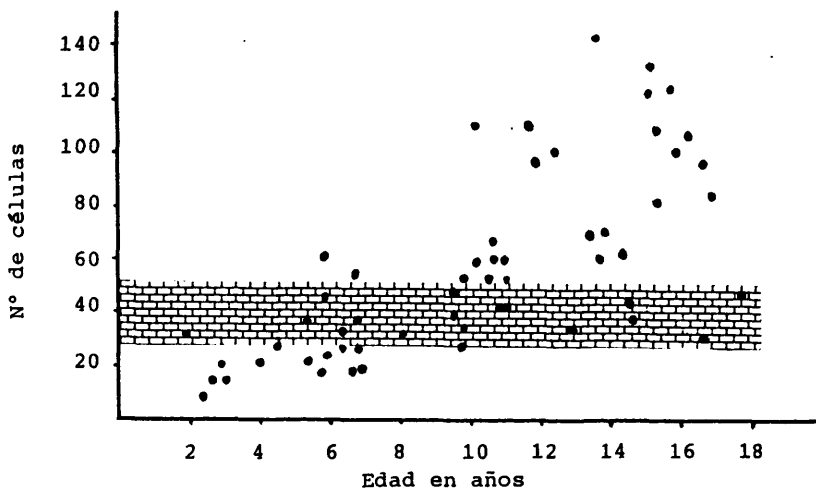


Fig.4.-Número de células en personas obesas. La franja horizontal corresponde a los valores normales para adultos sin sobrepeso.

puede ser modificada en los niños cuyo número de células se encuentra en los límites de los valores normales para los adultos no obesos, pero no si es superior. En niños recientemente diagnosticados de diabetes infantil, la administración de insulina determina un aumento del tamaño celular sin modificación del número. Solo en enanos hipofisarios tratados con hormona del crecimiento humana se ha podido demostrar (KNITTLE, 1974) un aumento del número de células adiposas en el periodo comprendido entre los 2 y los 10 años, lo que sugiere que esta hormona juega algún papel en la proliferación celular, que por otra parte no ha podido ser totalmente confirmado y que no parece muy directo.

BROCK en sus interesantes trabajos (1972) ha obtenido similares resultados a los descritos, en múltiples mediciones, considerando que el desarrollo de los adipocitos comienza aproximadamente a los 30 semanas de la gestación y es muy intenso hasta la edad de 1 año. En la época de la pubertad habría una nueva e importante proliferación de adipocitos y a partir de esa edad el crecimiento de las células adiposas se hace muy resistente y ya no hay posibilidad de disminuir el número.

Muy recientemente sin embargo C-SORIGUER y cols. (1980) tras un estudio sobre 86 niños, desde el nacimiento hasta los 9 años, concluyen que el tejido adiposo durante los 6 primeros meses de vida aumenta exclusivamente a expensas del tamaño de los adipocitos, sin que se modifique para nada el número de los mismos. Durante el segundo semestre la masa adiposa decrece rápidamente, decreciendo también simultáneamente el tamaño de la célula adiposa a partir del 8-9-10º mes de vida. A partir de este momento el número de células adiposas comienza a aumentar. Después de los dos años, la masa total adiposa, crece lenta y progresivamente a expensas del tamaño y también del número de adipocitos. Coincidiendo con otros autores (HAGER y cols., 1977) consideran que la señal para la proliferación de los adipocitos puede ser un tamaño determinado de la célula adiposa, y quizá determinadas -

concentraciones de ácidos grasos en el tejido adiposo.

Estos resultados nos parecen muy acordes con lo que nos enseña cada día la experiencia clínica, y es evidente que la situación nutricional de un niño en el primer año de vida, parece tener muy poco que ver con lo que va a ser de él en el futuro, en tanto que existe una relación evidente (sobre la que no es preciso insistir, pues ha sido tratada ampliamente en el apartado de "epidemiología") entre la presencia de obesidad en la edad escolar y el grado de intensidad y sobrepeso en la vida adulta.

Además de los trabajos antes indicados, la inmensa mayoría de los autores, tras multitud de estudios, tanto en animales de experimentación como en humanos (BJORNTORP y cols., 1971; GRINKER, 1973; BJORNTORP y cols., 1975; KROTKIEWKI y cols., 1977; LEONHARDT y cols., 1978; BOSELLO y cols., 1978; BOULANGE y cols.: 1978; HAGER y cols., 1978; FAUST y cols., 1978; WILLIAM-OLSSON y cols., 1980; NOPPA y cols., 1980; FAUST, 1980), con pequeñas diferencias de matices, coinciden en afirmar, que existe durante la infancia una tendencia a la reduplicación celular, existiendo - siempre, en los obesos que iniciaron la enfermedad en la infancia, un mayor número de adipocitos si bien al tiempo existe un mayor tamaño, constituyendo los casos de obesidad mixta, es decir hiperplásica-hipertrófica. Por el contrario los que comenzaron a tener sobrepeso, después de la pubertad, tienen una obesidad únicamente hipertrófica, por aumento exclusivo del volumen de los adipocitos. También la mayoría coinciden en que los obesos con componente hiperplásico son más refractarios al tratamiento que el resto, y en ese sentido es muy demostrativo el trabajo de BJORNTORP y cols. (1975), en el que exponen los resultados obtenidos después del tratamiento con dieta de 1.000 calorías a un grupo de obesidades hiperplásicas y otro de hipertróficas, viendo que los obesos hiperplásicos reducían el tamaño de los adipocitos hasta un volumen similar al que bajaban los hipertróficos, pero no inferior, por lo que quedaba un mucho mayor exceso de peso, puesto que el núme-

ro no disminuyo. Lógicamente para conseguir la normalización de la grasa del cuerpo, en las obesidades con un gran número de células adiposas, habrá que conseguir que el tamaño de estas llegue a ser inferior al de los normales. Pues bien, en sujetos seleccionados al azar, adipocitos más pequeños de lo normal, solo se han encontrado en relación con diversas enfermedades y en sujetos obesos hipercelulares adipocitos más pequeños de lo normal, solo se han visto rara vez después de dietas muy reducidas (SJOSTROM y cols., 1974).

Tales resultados parecen indicar que hay procesos que tienden a mantener a los adipocitos llenos hasta un cierto grado, pensando que el tamaño de los depósitos de grasa ejerce un efecto regulador sobre el balance energético (LEPKOVSKY, 1973).

GREENWOOD y HIRSCH (1976) tras estudios experimentales sugieren que los adipocitos se desarrollan en la rata Sprague Dawley por un proceso de intensa proliferación celular en las primeras semanas de la vida postnatal. Estas células rápidamente proliferantes o "adipoblastos" son indistinguibles de otras células de soporte del tejido adiposo. Sin embargo, por medidas con timidina marcada incorporada al núcleo de los adipoblastos y análisis posterior del marcador incorporado en los adipocitos maduros, se puede conjeturar algo sobre el desarrollo del tejido adiposo. Aproximadamente de las tres a las cinco semanas de edad mucha de la proliferación ha cesado, pero existe un remanente de adipocitos no desarrollados y estas células pueden ser consideradas como "pre-adipocitos". Los preadipocitos se van desarrollando en el curso de las semanas siguientes y el desarrollo completo de los adipocitos se termina entre las 12 y 14 semanas de vida. Posteriormente ya no se suman nuevos adipocitos, como se demuestra porque no hay turnover del DNA de los mismos.

La alimentación excesiva o deficiente durante las tres primeras semanas de vida en la rata ocasiona un cambio permanente

te en el número de células. Los animales sobrealimentados tienen más y más grandes adipocitos que los deficientemente alimentados y que los controles. En la rata Zucker, genéticamente obesa, más de la mitad de la obesidad puede ser prevenida por una alimentación deficitaria precoz, si bien y puesto que en estos animales la obesidad se inicia en la fase postnatal desarrollan en todo caso una obesidad con componente de hipercelularidad, - es decir mixta, hipertrofico-hiperplásica. Las obesidades que aparecen más tardíamente, como las producidas por lesiones hipotalámicas, o que aunque esten condicionadas por determinantes genéticos, estos actuen más tarde, como la obesidad del ratón Danforth o Amarillo, son exclusivamente hipertróficas.

En el hombre es posible (HIRSCH y cols., 1976) que la rápida progresión de adipoblastos a adipocitos ocurra solo al principio, quizás en el primer año de la vida y el posterior crecimiento del tejido ocurra más lentamente, como preadipocitos vacíos durante la infancia y adolescencia. Esto podría explicar el que en algunas ocasiones se pueden encontrar sujetos con obesidad hipercelular a pesar de haber iniciado la obesidad tardíamente, como han descrito HIRSCH y cols. (1976), si bien ellos mismos encuentran una correlación muy significativa entre la intensidad de la obesidad y el grado de hipercelularidad, en tanto no existe entre la intensidad de la obesidad y el volumen de las células. También observan una muy buena correlación al comparar la edad de la iniciación de la obesidad con la hipercelularidad, que por el contrario no existe al comparar la edad de iniciación con el volumen celular.

Ahora bien algunos autores, discrepan de estos hallazgos. Así GURR y cols. (1978) haciendo biopsias subcutáneas en tres zonas: epigástrica, glútea y femoral, y biopsia de epiplon en enfermos operados de cirugía abdominal, concluyen que el número total de adipocitos fue proporcional al total de grasa corporal, independientemente de la edad de iniciación de la obesi-

dad.

ASWELL y cols. (1978) estudiando 33 mujeres obesas, in gresadas en una Unidad Metabólica durante 3 semanas, y tratadas con una dieta de 800 calorías, no encontraron relación entre la celularidad del tejido adiposo y la pérdida de peso, ni entre esta y la edad de iniciación de la obesidad. Es posible que los resultados obtenidos por estos autores, no sean muy valorables, al haber obtenido pérdidas muy pequeñas ($4,47 \pm 1,41$ kg.).

GURR y KIRTLAND (1978) y KIRTLAND y GURR (1979), en un trabajo muy amplio, hacen primero una revisión de las técnicas empleadas para el estudio de la celularidad en la obesidad y a continuación de las relaciones entre celularidad y características de la obesidad. Concluyen, tras una amplia revisión de la literatura, afirmando que la mayoría de los trabajos publicados en relación con la correcta aplicación del término hiperplasia celular no son exactos, pues la metódica que han empleado no es adecuada. Sobre el efecto de la sobre o subalimentación duante el periodo de hiperplasia celular, piensan que la duración de éste se acorta con la alimentación excesiva y viceversa, por lo que tendría muy poco que ver con la cantidad de células en el futuro. Su trabajo, que nos parece que necesita más confirmación, ha sido seriamente criticado por BJORNTORP y SJOSTROM (1979).

Los datos antes expuestos, tienen un gran interés prácico desde el punto de vista profilactico, siendo fundamentalmente los pediatras los que deben tomar conciencia de la curva ponderal en la infancia y hasta la adolescencia, pues si bien - no queremos decir que con ello se vaya a solucionar el problema de un elevado número de obesos, si que podemos conseguir disminuir la cantidad de obesidades extremas, que evidentemente son las que presentan un mayor riesgo de complicaciones y en las que la expectación y calidad de vida está más afectada.

B.- CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTOS.-

Tras el estudio de la fisiopatología del tejido adiposo, surgen dos preguntas:

1.- ¿Porqué en determinadas circunstancias aumenta el número de adipocitos?.

2.- ¿Porqué aumenta el tamaño de las células grasas?.

Para la primera pregunta no hay hasta la actualidad una respuesta satisfactoria. El que haya una predisposición genética para ese aumento, parece muy poco probable, ya que los animales genéticamente obesos nacen con un número normal de adipocitos y los hijos de madres obesas, tienen un peso normal al nacer, si no hay otra causa que favorezca el sobrepeso. Es posible, que la señal para la proliferación de los adipocitos, sea, como sugieren HAGER y cols., (1977) y C. SORIGUER y cols., (1980), un determinado tamaño de la célula adiposa, junto a determinadas concentraciones de ácidos grasos, actuando como factores imprescindibles los nutricionales.

Para intentar explicar la segunda pregunta hemos de estudiar los factores que influyen sobre la ingesta de alimentos, ya que sabemos que el contenido en triglicéridos del adipocito depende de tres procesos:

1.- La fabricación de lípidos a partir de la glucosa o lipogénesis.

2.- La síntesis de triglicéridos a partir de los ácidos grasos libres o lipidogénesis.

3.- La reacción inversa, es decir, la liberación de los ácidos grasos libres a partir de los triglicéridos o lipolisis.

BRAY y cols. (1975) intentan explicar la ingesta de alimentos por la existencia de un sistema de control "feedback" -- constituido por tres componentes: el controlador, el sistema controlado y los elementos del feedback que actuando por un procedimiento de señales regularían al controlador. En la figura 5 se exponen los diversos elementos que lo integran y que vamos a estudiar a continuación.

1.- REGULACION NEURAL.-

Aunque está claramente establecido que el hipotálamo es la estructura más importante en la regulación de la ingesta, otras zonas del cerebro como el area septal, area preoptica, -- complejo amigdalino, hipocampo, región límbica y formación reticular, participan en el comportamiento del individuo ante la ingesta, actuando a través de múltiples circuitos neuronales, muchos de los cuales pasan a través del hipotálamo. De hecho ASSI-MACOPOULOS-JEANNET y cols. (1976) han demostrado que lesiones exclusivamente reducidas a los núcleos ventromediales no fueron suficientes para producir hiperfagia y obesidad. Según ellos, algunas estructuras de alrededor de estos núcleos, deben ser dañadas en orden a producir hiperfagia, sobre todo las fibras noradrenergicas localizadas en la parte anterior de la extremidad de los citados núcleos.

a) Estructuras corticales.- La regulación de la ingesta de alimentos se hace por mecanismos cada vez más complicados a medida que nos elevamos en la especie animal, de forma que en el hombre puede ser iniciada y suspendida por un acto de la voluntad, lo que no ocurre con la generalidad de los animales. Independientemente de la presentación más o menos agradable de los alimentos, de su gusto, olor, etc., diversas variaciones del medio ambiente pueden influir en la regulación de la ingesta. Parece claramente establecido que en los sujetos de peso normal, el ingreso de los alimentos se adapta a las necesidades (al menos dentro de peque-

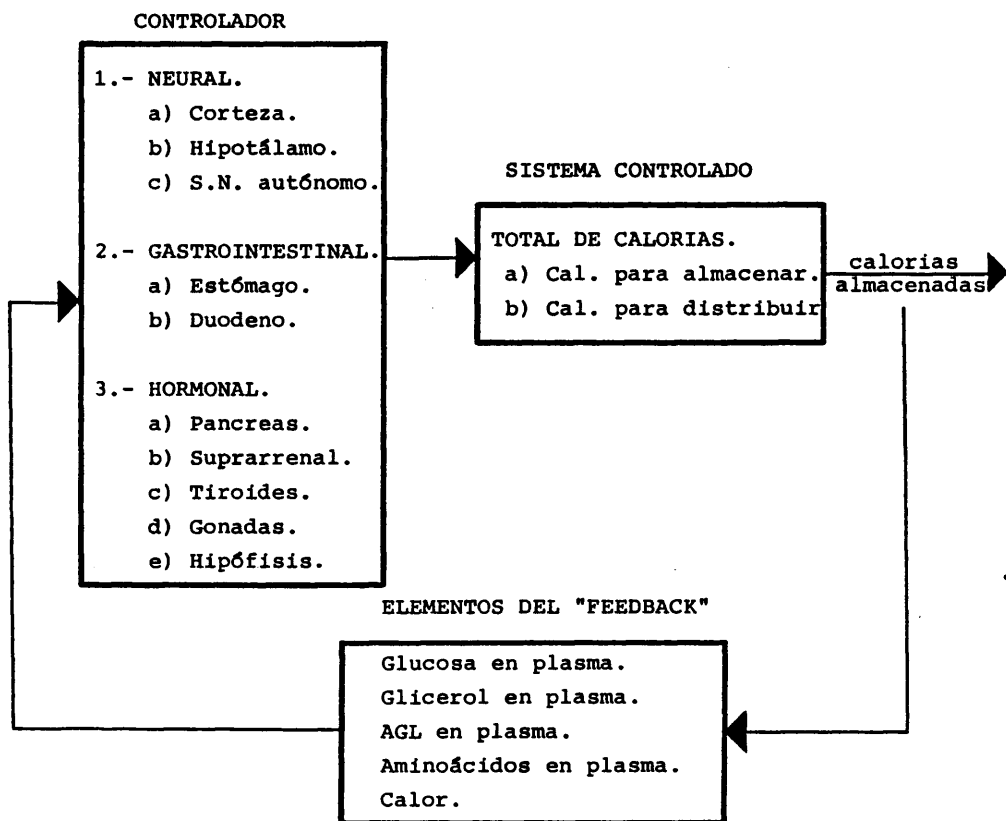


Fig. 5.- Modelo para explicar el control de la ingesta de alimentos.

ñas variaciones), siendo en los obesos mucho mayor la influencia del medio ambiente. CAMPBELL y cols. (1971) han podido observar con un ingenioso aparato que proporciona una dieta fórmula a diversas concentraciones, que los sujetos normales adaptaban pronto el volumen ingerido a la concentración, de forma que el ingreso de energía era el apropiado. Los obesos ingerían una pequeña parte de las calorías necesitadas para mantener el peso y fallaban en la adaptación del volumen ingerido en relación con los cambios en la concentración. Dos obesos juveniles, hipercelulares consumían grandes cantidades de la dieta fórmula, fuera cual fuera la concentración ingiriendo en cualquier caso una gran cantidad de calorías.

Otros estudios confirman esta prueba, al ver que los obesos comen en parte en relación con el aspecto de los alimentos, y efectivamente si se les da una cantidad de calorías en forma de una pastilla insípida, consumen menos calorías, que si toman los alimentos habituales.

La influencia de la percepción del tiempo sobre la ingesta, ha sido también estudiada por SCHACHTER (1968) por otro procedimiento ingenioso, en un grupo de estudiantes, unos de peso normal y otros obesos. Mientras que los primeros comían la cantidad de alimentos que correspondía al tiempo real que había transcurrido, los obesos comían en relación con la hora que marcaba un reloj trucado.

Experimentos similares con otras variables, demuestran que los individuos obesos, son mucho más sensibles a las sugerencias del medio ambiente (disponibilidad fácil del alimento, sabor de los mismos, patrones de luz y oscuridad, etc.) que los de peso normal.

Mención especial merecen los factores psicológicos conocidos y valorados desde antiguo. Ya desde el nacimiento la relación madre-hijo gira en gran medida en torno al hecho de la

toma de alimento, tanto si ésta es natural como artificial. HENNING (1980) considera que los factores maternos pueden influir de forma importante en la ingesta del hijo a través de tres vías:

a) Los estímulos olfatorios que atraen al niño a la madre; b) el volumen de la leche ingerida que está más relacionado con la disponibilidad de la misma que con el apetito del niño, y e) la influencia de la madre en el proceso del destete.

En la clínica encontramos con frecuencia obesidades que se han puesto en marcha coincidiendo con un trauma psíquico o un trastorno emocional, con la característica de que en ellos el --tratamiento suele fracasar casi por norma, salvo que al tiempo --se haga la terapéutica de la causa desencadenante. No es infre--cuente el caso del obeso --especialmente en adolescentes-- que al tomar conciencia de la imagen deformada de su cuerpo, se hace hu--raño, introvertido, se desliga del medio ambiente, disminuye la actividad física y se refugia en la comida, incluso como un meca--nismo de autocastigo. Muchos de los obesos --más frecuentemente hembras-- confiesan que cuando tienen algún conflicto emocional comen más, a pesar de saber que ello les perjudica.

Un ejemplo claro de la influencia de los factores psicológicos lo tenemos en los casos de bulimia o hiperfagia psicogena (comedores nocturnos) y en el extremo opuesto en la anorexia nerviosa. Este tipo de factores ha sido lógicamente estudiado de manera fundamental por los psiquiatras y especialistas en Medicina Psicosomática, atreviéndose alguno de ellos a decir, --que el comer demasiado se debe siempre a una alteración emocional primaria, pensando que el obeso encuentra en la comida placeres que no puede satisfacer de otra forma. MARTINEZ PINA (1977) hace una revisión reciente de los factores psicológicos en la --obesidad.

Es posible que en un futuro sepamos que los trastornos emocionales profundos ocasionan alteraciones bioquímicas a ni--

vel de los núcleos hipotalámicos reguladores de la ingesta, o a nivel más alto (áreas límbicas o neocorticales) por la acción - quizá de neurotransmisores fisiológicos como dopamina, 5-hidroxitriptamina o acetilcolina.

Las influencias culturales, presiones sociales, tabus religiosos, prejuicios, estados socioeconómicos, etc., tienen - una fuerte influencia sobre la aparición de la obesidad.

De hecho, a raíz del primer trabajo (STUART, 1967) sobre la positiva influencia de la modificación de la conducta en el tratamiento de la obesidad, son multitud los trabajos aparecidos (ABRAMSON, 1973; JORDAN y cols., 1975; STUART, 1975; STUNKARD, 1975, 1977, 1978; STUNKARD y cols., 1975, 1976; MARSTON y cols., 1978; PAULSEN, y cols., 1978; JOHNSON y cols., 1979; ROZIN, 1980; RODIN, 1980; WILSON, 1980) considerándose en la actualidad como una de las formas de terapia más eficaces.

b) Estructuras subcorticales.- El importante papel de las estructuras hipotalámicas en la regulación de la energía almacenada, ha sido demostrado por los casos de obesidades muy intensas consecutivas a tumores de esa región (BRAY, 1978), por el hecho de que la extirpación quirúrgica del tumor se sigue de la curación de la obesidad, y por las experiencias de las destrucciones de las áreas involucradas en la ingesta, que han sido las que han servido de base para saber que los núcleos ventromediales (NVM) regulan la saciedad por señales de que se ha comido bastante, mientras que los núcleos localizados en la región lateral del hipotálamo controlan la sensación de hambre. Estos hechos conocidos desde hace unos años están totalmente confirmados y son aceptados unánimemente en la actualidad. (BRAY, 1980).

Verosímilmente, el área lateral es estimulada continuamente, provocando hambre salvo que esté inhibida por los NVM. Cuando se destruyen estos, se produce hiperfagia y progresivo -

aumento del peso, salvo que se seccione el vago, o se haya destruido previamente el pancreas. Los animales en estas condiciones comen los alimentos si los tienen facilmente a su disposición, pero no si tienen que tratar de proporcionárselos, disminuyendo al mismo tiempo de forma notable la actividad del animal.

Uno de los hechos más interesantes del papel metabólico de esta región, lo supone el estudio de la destrucción de ta les nucleos con aureotiooglucosa (ATG) que es atrapada por los mismos, si bien tal atrapamiento puede ser inhibido por la hiperglucemia (DEBONS y cols., 1969). Estas observaciones fueron las que llevaron a MAYER a proponer la teoría glucostática para la ingesta de alimentos. Estudiando electricamente esas zonas del hipotálamo, se observa que durante los periodos de hambre los NVM están inhibidos y los laterales activados, y con la saciedad los NVM se activan y el area lateral pierde actividad. En la figura 6 se esquematizan las distintas influencias que actuan de forma diferente sobre los nucleos.

Esta actualmente claramente establecido que el daño de los NVM se sigue de hiperplasia de los islotes de Langerhans, aumentando la insulina plasmática y alterándose el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, ya en los primeros días después de la destrucción de los núcleos y desde luego, antes de que se haya establecido la obesidad.

BRAY (1972) en cuatro sujetos con obesidad secundaria a lesión hipotalámica ha estudiado la concentración de insulina en plasma, comparándola con la de sujetos del mismo peso y sexo sin daño hipotalámico apreciable, viendo como hemos dicho que los niveles basales de insulina eran más altos en los primeros que en los controles. Pero además midiendo diariamente la concentración de insulina durante siete días de ayuno, vieron que los niveles de insulina bajaban en los controles durante los dos primeros días y permanecían en cifras relativamente bajas.--

	N.V.M.	Area lateral
Ingesta después de la destrucción del área	↑	↓
Ingesta después de la estimulación eléctrica	↓	↑
Estimulación eléctrica de los N.V.M.		↑ Actividad eléctrica espontánea.
Estimulación eléctrica del área lateral	↓ Actividad eléctrica espontánea.	
Administración de glucosa sistémica o "in situ"	↑ Actividad eléctrica espontánea.	↓ Actividad eléctrica espontánea.
Glucosa o estimulación eléctrica "in situ"	Hiper glucemia periférica.	Hipoglucemia periférica.
Sensibilidad a la glucosa	Sí	Sí
Sensibilidad a la insulina	Sí	No

Fig. 6.- Algunas características básicas de los núcleos hipotalámicos de la saciedad (N.V.M.) y del hambre (área lateral). ↑ aumentado ↓ disminuido.

Por el contrario, en tres de los cuatro sujetos con obesidad hipotalámica, no se apreció esta caída y en dos de ellos se encontraron niveles inesperadamente altos. Experimentalmente, como indicamos en la etiopatogenia, se ha demostrado que con la destrucción por medios químicos o quirúrgicos del páncreas, se previene la aparición de obesidad, lo que confirma la fundamental influencia de la insulina en el establecimiento de la misma. -- Cuando se secciona el vago se evita la hiperfagia y el sobrepeso lo que sugiere que la conexión entre los NVM y el páncreas se realiza a través de este nervio, y si los islotes pancreáticos se transplantan a la cápsula renal se previene la aparición de hiperinsulinismo y obesidad (BRAY y cols., 1980).

NISHIZAWA y cols. (1979) han demostrado que la lesión de los NVM se asocia con cambios en el sistema nervioso autónomo, de forma que el vago se muestra hiperactivo después de la lesión, mientras que el sistema nervioso simpático mantiene una actividad disminuida.

Sobre el hipotálamo lateral una pequeña lesión provoca una disminución de la ingesta de alimentos, con caída del peso corporal del 10 al 15% de los animales controles. Cuando la lesión de este área es amplia se llega a producir una completa anorexia. El importante papel del área lateral del hipotálamo en el control de la ingesta de alimentos se demuestra por la estimulación eléctrica de la zona, que se sigue de un incremento de la toma de alimento y de una elevación del peso. La ingesta espontánea de alimentos se hace nula, y el animal solo come cuando se le estimula eléctricamente. Cuando la estimulación eléctrica se termina el peso del cuerpo declina y la ingesta espontánea de alimento se va elevando, de forma que en conjunto el animal acaba teniendo un peso similar al de los controles (STEFFENS, 1975).

DORNER (1972 y 1974) considera que la diferenciación de los centros hipotalámicos se realiza durante la época media de

la vida intrauterina, afirmando que la cantidad de calorías existente en el momento de diferenciación de los citados centros influiría en el proceso de diferenciación y determinaría la función futura de los centros reguladores del apetito y del crecimiento. WIDDOWSON y cols. (1975) consideran que el tamaño alcanzado por el organismo en el tiempo crítico de la diferenciación hipotalámica determina su ritmo de crecimiento. Según estos autores, el ritmo ulterior de crecimiento de un animal, está predeterminado por el ritmo o quizá por el tamaño en el periodo crítico del desarrollo a principios de la vida, cuando los centros reguladores del apetito se ponen en coordinación con el ritmo de crecimiento. Contrasta esto, con lo reiteradamente descrito y casi unánimemente aceptado, de la influencia de los factores ambientales y nutricionales en edades posteriores de la vida.

LEPKOVSKI (1973) que hace una revisión amplia del control de la ingesta, presta la máxima atención al pánículo adiposo, considerando que el hipotálamo ajusta la ingesta a las necesidades de regular el tamaño de los depósitos de grasa, es decir, no actúa regulando el apetito, sino periféricamente a través de variar el nivel de grasa del tejido adiposo. Se apoya en el hecho de que si se produce la destrucción de los NVM del hipotálamo a ratas, a las que previamente se ha hecho obesas, por la inyección reiterada de insulina, las ratas ganan muy poco peso, puesto que ya eran obesas antes. Nos parece, que su argumentación no es aplicable a cualquier otro tipo de obesidad, puesto que el parte de un tejido adiposo ya exageradamente lleno, sobre el que lógicamente cualquier estímulo va a ser menos eficaz para aumentar los depósitos grasos.

La posibilidad de que ciertas zonas del sistema neuroendocrino puedan jugar un papel en el establecimiento o desaparición de la sensación de hambre, esta siendo postulada. MARGULLES (1980) revisa muy recientemente este problema, y valora la posibilidad de que algunos peptidos similares a los opiáceos (funda-

mentalmente la beta-endorfina) juegue algún papel en la obesidad. En algunos animales (rata Zucker fa/fa y ratón ob/ob del Jackson Laboratory) genéticamente obesos, en los que además existen altas concentraciones de ACTH y de beta-endorfina, el exceso de ingesta, que estos animales presentan, puede ser abolido temporalmente por la administración de naloxone, un antagonista de los opiáceos, de corta acción. Este hecho sugiere que el exceso de opiáceos en este tipo de roedores, pueda contribuir al problema de la sobrealimentación. Pero es posible que estos opiáceos puedan favorecer la obesidad, no solo por la sobrealimentación, sino por otras acciones de los mismos, como la hipotermia y sensibilidad al frío, el edema, la constipación, la letargia y pasividad. La morfina y la beta-endorfina inducen una amplia serie de reacciones adaptativas que tienden a conservar grasa, agua y reducen la pérdida de energía, al ocasionar una relajación de los músculos esqueléticos. Otras acciones de la beta-endorfina sobre diversas hormonas (tirotrófina, insulina, glucagón, gonadotrofinas, etc.) pueden contribuir al mismo fin. El organismo para despertar del estado de hibernación y/o morfinizado necesita un amplio aumento en el metabolismo. Este se realiza por el sistema endoloxinérgico (endoloxina es igual a un péptico endógeno similar a la naloxona) que antagoniza las acciones del sistema endorfina. Existe cierta evidencia de que la calcitonina y/o ciertos fragmentos del ACTH como el CLIP (ACTH 7-38) y tanto la alfa como la beta MSH (hormona estimulante de los melanocitos) tengan actividad endoloxinérgica. Probablemente en el curso de los próximos años, tengamos datos más concretos de este interesante aspecto del problema, que ahora solo se entrevee.

WURTMAN (1980) y STERN (1980) revisan aspectos parciales del porqué de la ingesta de alimentos. Estudios en animales demuestran que la serotonina disminuye selectivamente la ingesta de carbohidratos, pero permite que el consumo de proteínas permanezca inmodificado. El hecho de que la capacidad de específicas neuronas del cerebro para sintetizar y liberar sus neurotransmi-

sores, cambie cada vez que se realiza un acto de toma de alimento, puede influir no solo en la sensación de saciedad, sino en el aprovechamiento de los principios inmediatos ingeridos.

c) SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO.- Los efectos intrahipotalámicos de las catecolaminas se exponen en la figura 7. La inyección de noradrenalina (norepinefrina) o de adrenalina (epinefrina) dentro del hipotálamo ventromedial, aumenta la ingesta de alimentos de la rata saciada. Este efecto es sin embargo bloqueado por la fentolamina y por las drogas que actúan como bloqueadores alfa-adrenergicos. De este modo el efecto del hipotálamo ventromedial sobre la ingesta de alimentos, puede ser inhibido por las catecolaminas, con lo que la ingesta de alimentos se activa. Por el contrario, la ingesta de animales hambrientos puede ser reducida o suprimida por la inyección en el hipotálamo lateral de los beta-agonistas, como el isoproterenol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos, como el propranolol, pueden vencer el efecto negativo sobre la ingesta provocado por el isoproterenol, con lo que la cantidad de comida ingerida aumenta. De este modo, parece claro que los receptores alfa median la ingesta y que los beta median la saciedad. Las anfetaminas, que actúan como un estimulador beta, inhiben la ingesta, cuando se inyectan en el hipotálamo lateral. La importancia de las estructuras hipotalámicas beta-adrenergicas ha sido bien conocida, gracias a los estudios con 6-hidroxidopamina, un derivado de la dopamina, que destruye las terminaciones nerviosas noradrenergicas (AHISKOG y cols., 1973). Cuando esta droga se inyecta dentro de los tractos fibrosos que llegan a los NVM aparece hiperfagia y desaparece el contenido de noradrenalina de los tractos nerviosos.

d) SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO.- Ya antes hemos indicado, que parece claramente establecido en la actualidad, que el sistema de conexión del hipotálamo ventromedial con el páncreas es el vago. Esta posibilidad, que fue sugerida por BROOCK (1972) ha sido más tarde avalada por diversas experiencias (BERGMAN y

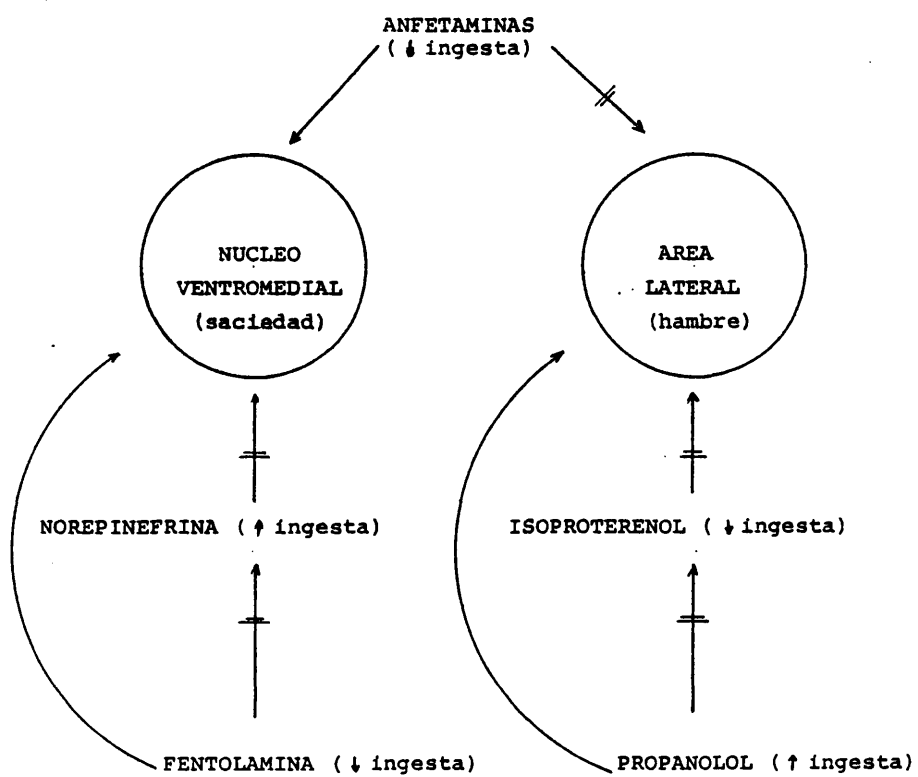


Fig.7.- Influencias de las catecolaminas sobre los núcleos hipotalámicos (—|→ inhibición; —→ estimulación; ↑ aumenta; ↓ disminuye).

cols., 1973; POWLEY y cols., 1974; BRAY, 1980).

2.- CONTROL GASTROINTESTINAL.

La distensión gástrica o el volumen residual pueden jugar un gran papel en la regulación de los intervalos entre las comidas, modulando la ingesta de alimentos. JORDAN (1973) demostró dando una pequeña toma de alimento 1 minuto, 15 minutos y 1 hora antes de la comida, que la mayor reducción de la ingesta se conseguía con la toma previa 15 minutos antes. En las ratas se ha demostrado que este intervalo está en relación con el volumen de la comida precedente y que si se vacía el estómago antes de la comida, el intervalo con la comida que sigue es más corto. Por el contrario la vagotomía, que retrasa el vaciado del estómago, prolonga los intervalos entre las comidas.

Parece bien establecida la existencia de mecanismos inhibitorios en el intestino superior de las ratas, que regulan la entrada de alimentos en el duodeno en relación con la capacidad del intestino para digerir y absorber el alimento.

GIBBS y cols., (1973) y SMITH y cols. (1976) estudiando ratas con fístulas gástricas, a las que se alimentaba con dietas líquidas, observaron que cuando la fístula gástrica era abierta de forma que cantidades mínimas de la dieta-formula pasaban desde el estómago al intestino, el animal comía más cantidad de lo normal. Al mismo tiempo se vio que la inyección de una hormona gastrointestinal, la colecistoquinina-pancreozimina, podía inhibir la ingesta de alimentos en animales con la fístula abierta, consiguiéndose este efecto con dosis fisiológicas de la misma. KISSILEFF y cols., (1980) han observado en humanos que la colecistoquinina también produce un pequeño pero significativo descenso en la ingesta de alimentos. Es posible, que tanto esta sustancia, como otros péptidos intestinales, todavía no bien definidos, puedan actuar como señales, tanto para sentir -

la necesidad de comer, como para condicionar el volumen de la ingesta.

Con animales en parabiosis se ha visto que si a un animal se le permite comer una hora antes que al otro, la ingesta de alimentos por el segundo animal es significativamente más baja. Si comen simultáneamente, o con más de dos horas de diferencia, no hay cambios en la ingesta. Esto sugiere la existencia de algún factor transitorio, que puede actuar bien directamente, o mucho más probablemente a través del hipotálamo, modificando la sensación de hambre o de saciedad. Diversas sustancias pueden actuar como señales de la situación metabólica del tejido adiposo (glucosa, glicerol, NEFA, etc.) según revisaremos más tarde.

La importancia de la periodicidad en la toma de alimentos, se deriva del hecho de que tomando una sola comida al día, en lugar de las tres o cuatro habituales, hay una serie de consecuencias metabólicas, independientemente de la cantidad total de calorías ingeridas. Así se sabe, que los niveles de colesterol son más elevados, que disminuye la tolerancia a la glucosa, y que el tejido adiposo muestra una mayor actividad de lipogénesis cuando la comida se ingiere de una sola vez, que en varias tomas.

Otro argumento en pro de la influencia de los factores gastrointestinales en el control de la ingesta, lo proporcionan las experiencias con bypass intestinal, como forma de tratamiento de la obesidad. Después de la cirugía, la ingesta calórica disminuyó en un 40 a 60% de la que tenían previamente, tanto en un grupo que ingería antes 4.700 calorías diarias, como en otro que solo ingería 2.900. Un interesante fenómeno es que la correspondencia con las calorías ingeridas fué detectable después del bypass intestinal, lo que no ocurría antes de la cirugía. Así cuando el obeso comía 400 calorías, la siguiente comida era más pequeña, que cuando había comido 200. Esta reducción en la ingesta, fue debida fundamentalmente a disminución del volumen de las

comidas, más que a prolongación del intervalo entre una comida y otra (BRAY y cols., 1980). Una reducción similar se ha observado en animales con obesidad genética o tras lesión hipotalámica, después de haberles practicado un bypass intestinal (KISSILEFF y cols., 1979).

Es posible que también los componentes de la dieta jueguen un papel en el control de la ingesta. Cuando una dieta normal, conteniendo 3 - 4 calorías por gramo, se diluye con material indigerible como caolín o celulosa, se ha visto que algunas ratas genéticamente obesas, son capaces de adaptar en pocos días la cantidad ingerida, de forma que proporcionen un contenido calórico adecuado, aunque no todas las especies tienen esa capacidad, ya que algunas almacenan cantidades importantes de grasa y se hacen obesas si se les da una dieta con una densidad calórica alta (SCHEMMELE, 1972). De hecho algunos roedores sometidos a dietas ricas en grasa son incapaces de regular adecuadamente la ingesta calórica e ingieren más de las que necesitan para mantener el peso. De igual interpretación es la observación del modo de comer las gallinas: si a una de ellas se la pone delante de un montón de grano come hasta un cierto límite que parece lógico pensar que es hasta que ha saciado el apetito, pero si luego se la pone ante un nuevo montón similar al primero vuelve a picotear algunos granos, y si a continuación se la pone en contacto con un grupo de gallinas que están comiendo, de nuevo vuelve a tomar algo de alimento.

3.- CONTROL HORMONAL.

Junto a los factores neurales y nutricionales, hay un gran número de glándulas endocrinas, que pueden estar involucradas en el control de la energía almacenada, incluyendo el páncreas, las suprarrenales, el tiroides y las gonadas. Es posible que en un próximo futuro, sepamos que la influencia de péptidos hipotalámicos sea también responsable -bien de forma directa o

a través de modificar la secreción de insulina- del complejo mecanismo que condiciona el aumento de grasa.

a) PANCREAS.- Cuando un animal de experimentación recibe insulina de acción retardada a una dosis regular diaria, el peso del cuerpo puede aumentar hasta 3 o 4 veces. Si como hemos visto, las lesiones de los NVM se siguen de hiperinsulinemia y de hiperplasia de los islotes de Langerhans, incluso antes de que aparezca obesidad, y si la obesidad no aparece destruyendo previamente las células beta, parece claro deducir que la insulina juega un papel importante en la génesis de la obesidad, al menos en la experimental.

Ahora bien, aunque sabemos que no solo los niveles -- basales de insulina están elevados en la obesidad, sino que la respuesta de la insulina a la glucosa oral o intravenosa (KREISBERG y cols., 1967), a la tolbutamida (BAGDADE y cols., 1971), al glucagón (KALKHOFF y cols., 1971) y a los aminoácidos (FAJANS y cols., 1971), está marcadamente aumentada, también sabemos que todos estos cambios se normalizan con la reducción de peso, lo que induce a pensar que son secundarios a la obesidad y no causa de la misma.

En la obesidad existe además un marcado antagonismo a la insulina que es mayor cuanto más intensa es la obesidad, y - que incluso dentro de la misma persona, es mayor en aquellos lugares en que los adipocitos son de mayor tamaño (KROTKIEWSKI y cols., (1975).

La resistencia insulínica asociada a la obesidad está demostrada totalmente, tanto por el hecho de que en los obesos se encuentran niveles altos de insulina con cifras basales bajas de glucosa, como por haberse demostrado una actividad aumentada de las enzimas clave de los pasos metabólicos que sabemos que son estimulados por la insulina (glicolisis y lipogénesis),

con la posible excepción de la síntesis de glucogeno (BELFIORE y cols., 1979).

Los estudios del metabolismo del antebrazo, tomando muestras de sangre en la arteria braquial y en una vena profunda y otra superficial, al tiempo que se monitoriza el flujo de sangre con una infusión constante, han podido demostrar que el atrapamiento de glucosa por el tejido adiposo y por el músculo, después de la administración de glucosa, está disminuido en los obesos.

En la actualidad sabemos que el hiperinsulinismo en los obesos es la consecuencia de una disminución de los receptores de membrana del adipocito, para la insulina (HARRISON y cols., 1976; OLEFSKY y cols., 1976; BAR y cols., 1976; BECK-NIELSEN y cols., 1976; BECK-NIELSEN, 1979; GENUTH, 1979; JULIUS y cols., 1979).

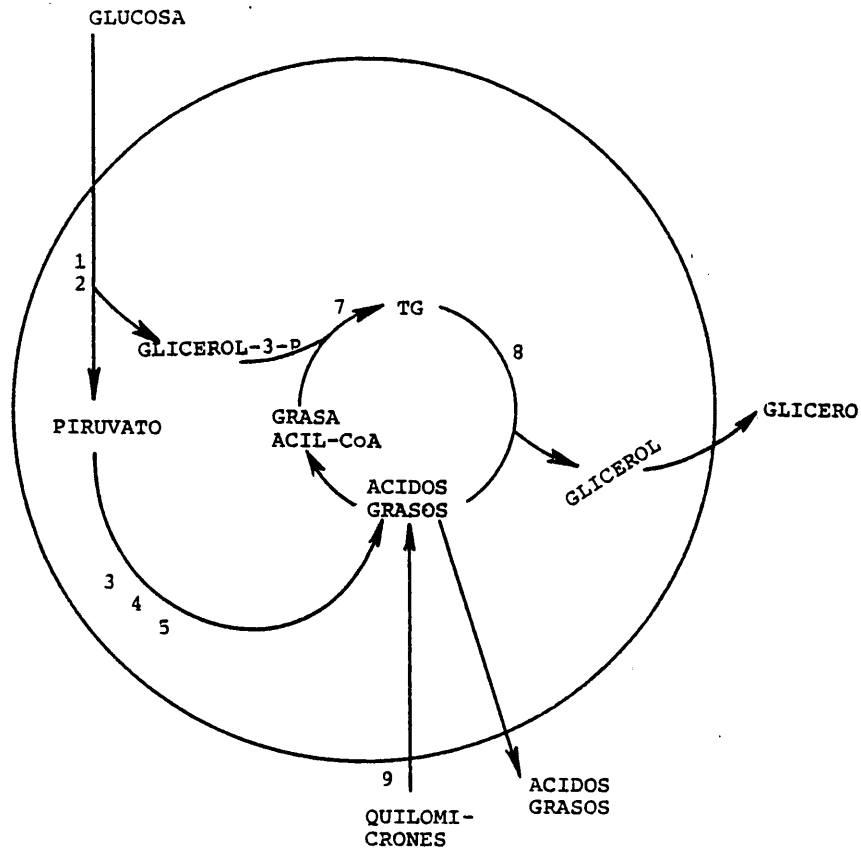
Partiendo del hecho indudable de la existencia de hiperinsulinismo en la obesidad, se duda si la insulina conduce a la hiperfagia y a la ganancia de peso, estimulando directamente a los centros hipotálamicos, o bien si lo hace a través de la hipoglucemia consecutiva. El hecho de que la inyección de glucosa isotónica en el hipotálamo lateral prevenga la hiperfagia inducida por la insulina, mientras que las inyecciones de solución salina isotónica no tengan este efecto, habla en favor de la segunda posibilidad. Asimismo el hecho de que la afagia provocada por la destrucción del area lateral del hipotálamo no sea vencida por la hipoglucemia.

Por otra parte en animales diabéticos con hiperglucemia, la ATG (que normalmente se acumula en los NVM del hipotálamo y los destruye) no es captada por los NVM y la obesidad no se desarrolla. La restauración de la glucemia a valores normales con insulina, restaura el atrapamiento de la ATG y se desa-

rrolla obesidad, además de que ese atrapamiento puede ser incrementado por inyecciones directas intrahipotalámicas de insulina. Estos hechos abogan por la acción directa de la insulina sobre el hipotálamo, si bien parece lo más probable que actúe a través de la hipoglucemia.

Si recordamos los pasos metabólicos fundamentales y las enzimas clave que intervienen en el metabolismo de la célula grasa (figura 8), observamos que una serie de enzimas son estimuladas por la insulina, y son justamente aquellas que van a conducir a la síntesis de triglicéridos dentro del adipocito. Cuando por la circunstancia que sea, se crea una situación de hiperinsulinismo, estas enzimas van a estar superestimadas facilitando así la síntesis de los triglicéridos en tanto que la triglicérido-lipasa (que se inhibe por la insulina) va a resultar ineficaz para producir la liberación de glicerol desde el adipocito (figura 9). Consecuencia de ello es el aumento de triglicéridos dentro del adipocito, que va a ser más intenso cuando más aumente el volumen de la célula.

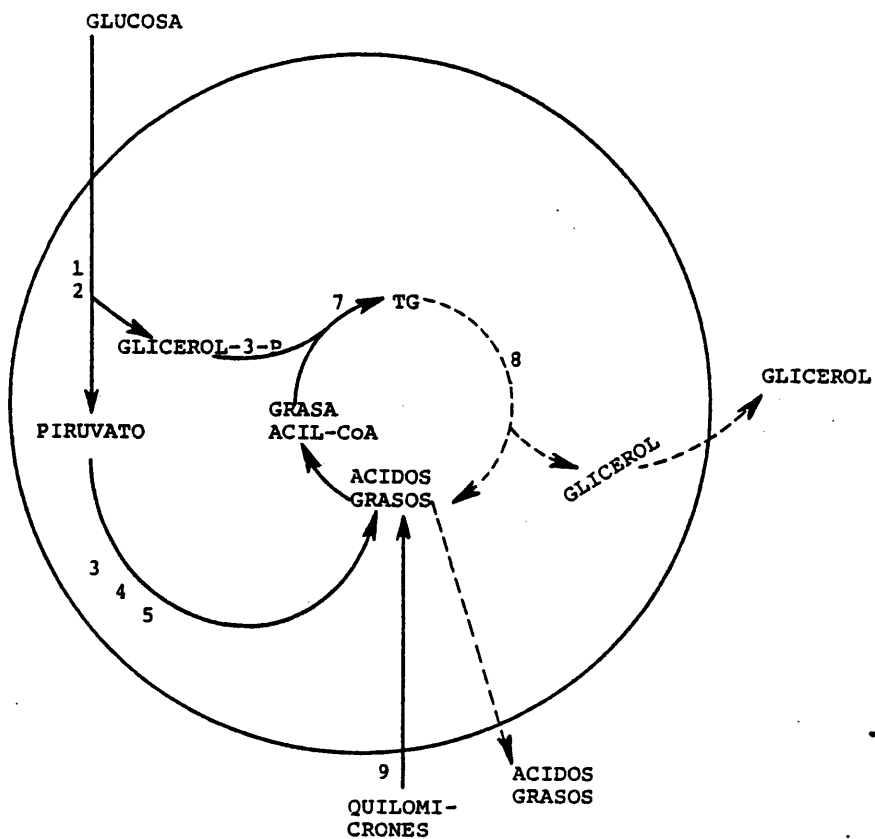
WISE (1975) valora el papel de la insulina en el establecimiento de la obesidad, considerando que aunque está perfectamente establecido el aumento del tamaño de los adipocitos -- cuando se gana peso, así como la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en relación con el área de la superficie del adipocito, no hay ninguna evidencia que muestre que las células receptoras de glucosa en el hipotálamo, cambien de tamaño igual que cambian de tamaño los adipocitos. Por tanto una cierta cantidad de insulina, se puede esperar que produzca una respuesta fija de las neuronas, mientras que la respuesta de la célula --grasa va a depender lógicamente del tamaño que tenga. Con el objeto de mantener el mismo o similar efecto metabólico sobre los adipocitos, el páncreas necesitaría producir más insulina -- cuando los adipocitos aumentan de tamaño, y esta hiperinsulinemia así provocada, sería captada como tal (es decir, como canti



ENZIMAS

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. Hexoquinasa | 5. Ac. grasos sintetasa |
| 2. Fosfofructoquinasa | 6. Lipoproteinlipasa |
| 3. ATP citratoliasa | 7. Fosfatidofosfatasa |
| 4. Acetil-CoA-carboxilasa | 8. Trigliceridolipasa |
| | 9. Lipoproteinlipasa |

Fig.8.-Vía metabólica y enzimas clave en el tejido adiposo normal.



ENZIMAS

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. Hexoquinasa | 5. Ac. grasos sintetasa |
| 2. Fosfofructoquinasa | 6. Lipoproteinlipasa |
| 3. ATP citratoliasa | 7. Fosfatidofosfatasa |
| 4. Acetil-CoA-carboxilasa | 8. Trigliceridolipasa |
| | 9. Lipoproteinlipasa |

Fig.9.-Vía metabólica y enzimas clave en el tejido adiposo en situación de hiperinsulinismo. La línea continua indica actividad aumentada y la discontinua disminuida.

dad absoluta de insulina, y no como cantidad relativa que es lo que ocurriría en la célula grasa) por los núcleos hipotalámicos que regulan la sensación de hambre.

Esta teoría explica porqué la destrucción de algunas - neuronas glucosa-sensibles con ATG, pueden aumentar el tamaño - de los adipocitos. Se necesitaría más insulina a nivel del teji- do adiposo, para el metabolismo normal de la glucosa, pero esa hiperinsulinemia -actuando a nivel de los núcleos hipotalámicos- provocaría un aumento de la sensación de hambre y consecutivamen- te una mayor ingesta.

No es arriesgado pensar, que incluso pequeñas modifi- caciones en el balance energético, bien por un aumento temporal de la ingesta, o por disminución del ejercicio físico, pudieran ser el punto de partida para el establecimiento de una obesidad a través de la siguiente secuencia de hechos, que se esquemati- zan en la figura 10. La disminución transitoria de la actividad física (tan frecuente en la sociedad moderna) o el aumento tempo- ral de la ingesta darían lugar a un aumento quizá moderado pero suficiente del volumen del adipocito. Como consecuencia de ello se iniciará un cierto grado de resistencia a la insulina, que con el objeto de ser suplido llevaría a una hiperactividad de las cé- lulas beta, que producirían más insulina. Esta hiperinsulinemia - actuaría a dos niveles: por un lado favoreciendo el depósito de - grasa dentro del adipocito con lo que éste aumentaría más de vo- lumen y aumentaría su resistencia a la insulina; y por otra parte, -bien de forma directa, es decir, por la misma insulina, o a tra- vés de la hipoglucemia por ella provocada- disminuiría el estímulo para los centros de la saciedad (o si se quiere estimularía a los centros del hambre), lo que daría como consecuencia un aumen- to de la sensación de hambre, con una excesiva ingesta de alimen- tos. Se cerraría así un círculo vicioso, que podría explicar todo el disturbio metabólico.

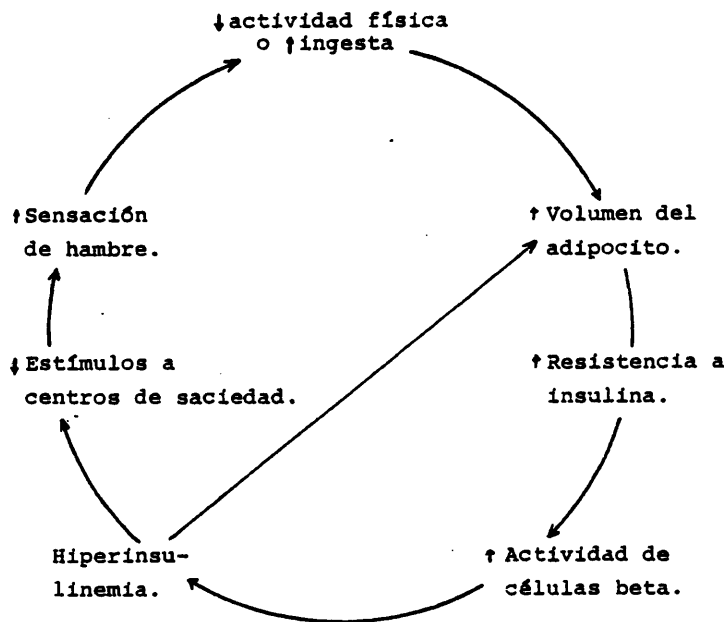


Fig. 10.- Posible secuencia de hechos tras moderadas variaciones del peso. ↑ Aumento; ↓ Disminución.

De lo que acabamos de decir se podría sacar la conclusión práctica de que de poco sirve el hacer perder unos kilos a un sujeto obeso, puesto que si persisten adipocitos mayores de lo normal, va a estar en las condiciones óptimas para recuperar -incluso, sin aumentar la ingesta- el peso que haya perdido, y podría ser parte de la explicación de por qué efectivamente muchos obesos pueden mantener el peso sin que la ingesta calórica sea excesiva; y la segunda conclusión, es que merece la pena --instaurar tratamiento para la obesidad cuando el exceso de peso no es todavía demasiado importante, manteniendo la terapéutica hasta que vuelva el peso a los límites normales, es decir, hasta que los adipocitos no sean de mayor tamaño que los normales.

De hecho se sabe actualmente que los adipocitos aumentados de tamaño, contrariamente a lo que se pensó después de --los primeros estudios, son metabólicamente más activos que los de tamaño normal. La actividad de la lactato-dehidrogenasa, aldolasa, hexosa fosfato isomerasa y hexoquinasa, está aumentada en las células adiposas grandes (BERNSTEIN y cols., 1975). La tasa de utilización de glucosa por esterificación de los ácidos grasos libres, está también aumentada, tanto in vivo (BJORNTORP y cols., 1971), como in vitro (SALANS y cols., 1974), en relación directa con el tamaño de la célula.

Sabemos, además, que la hiperinsulinemia y la resistencia del adipocito a la insulina es directamente proporcional a su tamaño. Las consecuencias de esa hiperinsulinemia precoz --se pueden objetivar a distintos niveles:

a-1) SOBRE EL HIGADO.-- En la figura 11 se aprecian --los principales pasos metabólicos y las enzimas clave que intervienen en el metabolismo glicolípido en el hígado en condiciones normales, y en la figura 12 lo que ocurre cuando existe hiperinsulinemia. Está demostrado, tanto en animales de experimentación como en el hombre que la insulina estimula la actividad

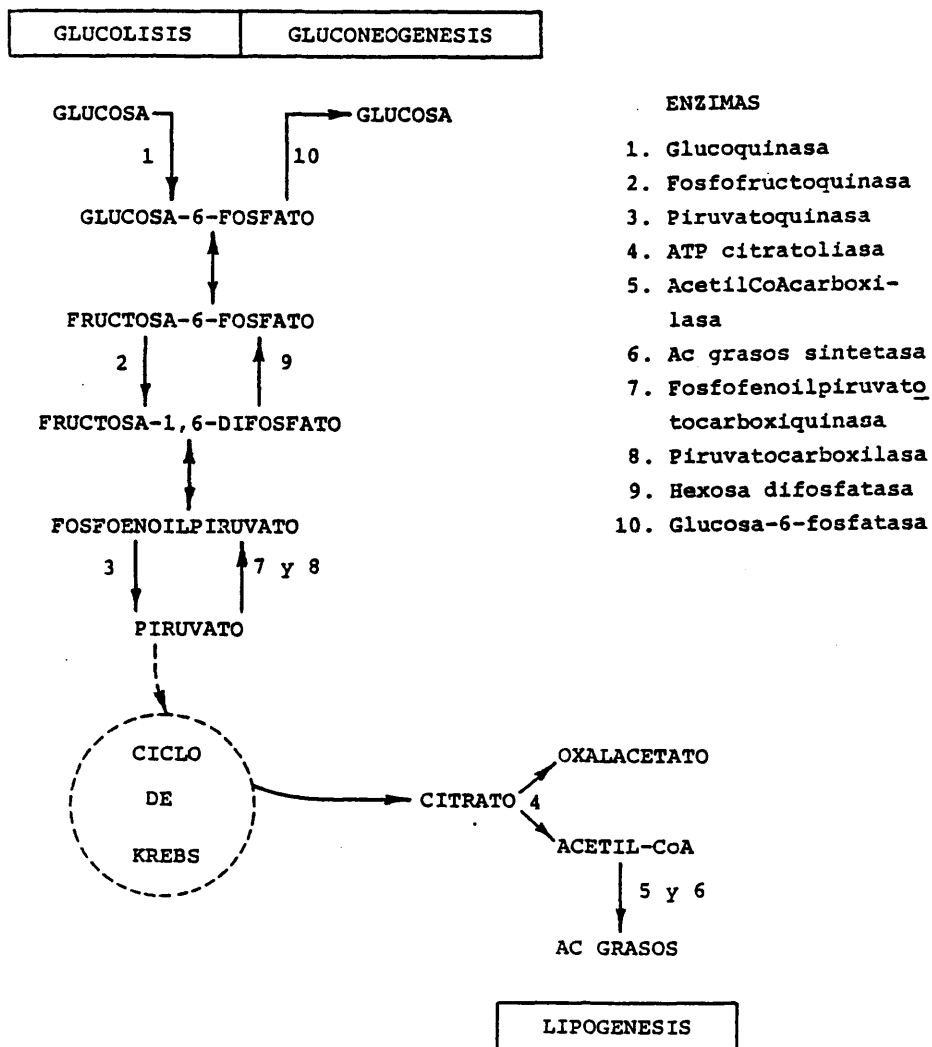


Fig.11.- Vía metabólica y enzimas clave en el tejido hepático normal.

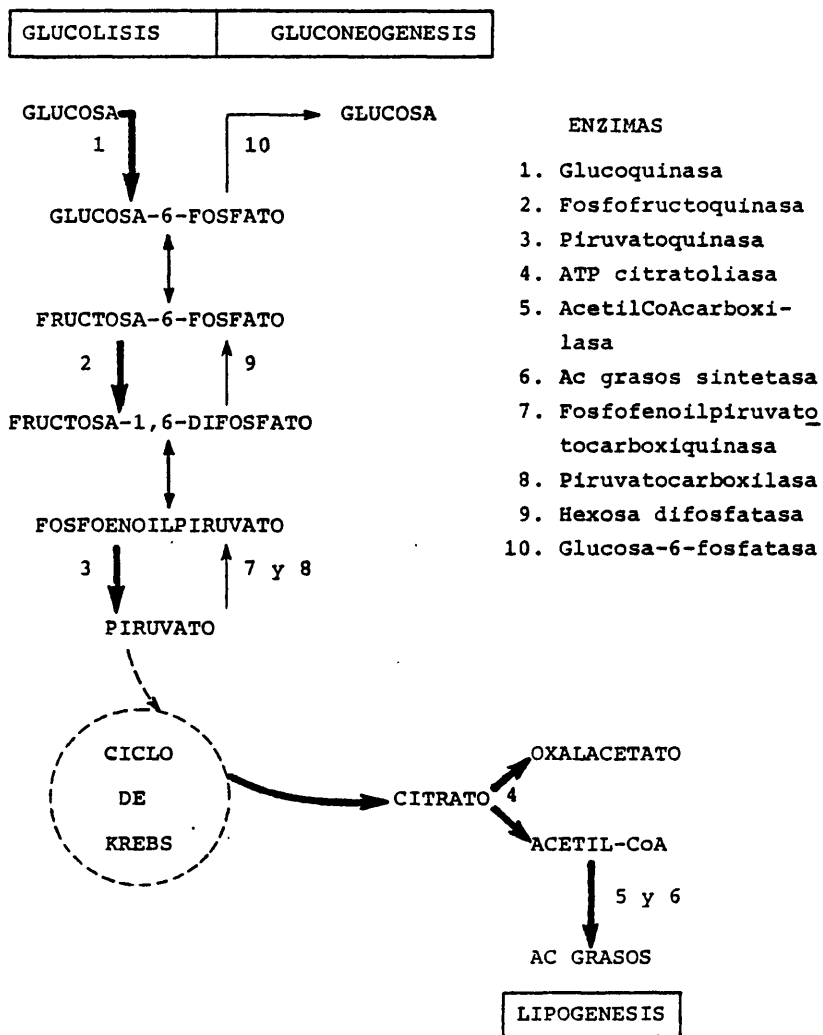


Fig.12.- Vía metabólica y enzimas clave en el tejido hepático en situación de hiperinsulinismo. Las líneas gruesas indican actividad aumentada y las finas, actividad disminuida.

de la glucoquinasa, fosfofructoquinasa, piruvatoquinasa (WEBER y cols., 1966), ATP citratoliasa (NEPOKROEFF y cols., 1974), acetilCoA carboxilasa (VOLPE y cols., 1976), y ácidos grasos sintetasa (LAKSHMANAN y cols., 1975) en tanto que disminuye la actividad de la glucosa-6-fosfatasa, hexosadifosfatasa fosfoenolpiruvato carboxilasa y piruvatocarboxilasa (WEBER y cols., 1965), lo que explica porque la lipogénesis está aumentada en los animales obesos con hiperinsulinemia (figura 12). Independientemente de que se haya demostrado que la insulina aumenta o disminuye la actividad de las enzimas antes indicadas, existe el argumento de que midiendo la actividad de estas enzimas en animales con obesidad e hiperinsulinismo se ha demostrado la actividad aumentada de todas las enzimas que favorecen la formación de ácidos grasos y consecutivamente de triglicéridos, (BELFIORE y cols., 1979).

Que estos hechos son debidos a la hiperinsulinemia, se confirma más por las observaciones de que son reversibles - cuando disminuye o se hace desaparecer la hiperinsulinemia (ASSI MACOPOULOS-JEANNET y cols., 1974).

a-2) SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO.- En la figura 8 se aprecian los principales pasos metabólicos y las enzimas clave que intervienen en el metabolismo de la célula adiposa en condiciones normales, y en la figura 9 lo que ocurre en situación de hiperinsulinemia.

Las diversas enzimas que conducen a la síntesis de triglicéridos dentro del adipocito son estimuladas por la insulina, de forma que incluso alguna, como la glicerokinasa, que en condiciones normales, está en concentraciones muy bajas en el tejido adiposo, llega a alcanzar, en animales obesos, niveles tan altos, como para ser capaz de fosforilar hasta una quinta parte del glicerol disponible, aumentando la síntesis de triglicéridos. Se ha demostrado asimismo, que la actividad de la lipoproteín-lipasa está aumentada en la obesidad, existiendo una cantidad ma

yor cuanto mayor era el tamaño de las células (LITHELL y cols., 1978).

Como además la insulina inhibe a la triglicerido-lipasa (actividad antilipolítica de la insulina), que es la enzima fundamental en el desdoblamiento de los triglicéridos, se llega a la misma situación de exceso de depósito de triglicéridos en el adipocito, tanto por la vía de aumento de la síntesis como por la disminución de la degradación.

El resto de las hormonas pancreáticas, tienen un papel menor en la regulación del metabolismo del tejido adiposo. El glucagón, que es la segunda hormona pancreática puede tener alguna relación con el establecimiento de la obesidad a través del efecto lipolítico y por disminuir la motilidad gástrica y la ingesta, pero su importancia en la actualidad no está bien determinada. De hecho la concentración basal de glucagón pancreático es normal en los obesos. Sin embargo existen discrepancias sobre la respuesta de las células alfa a los estímulos aminogénicos y a la inanición en la obesidad. Algunos autores han encontrado una respuesta excesiva a la arginina intravenosa que se normalizó después de la reducción del peso a lo normal (KALKHOFF y cols., 1973). Otros, por el contrario, han encontrado que la respuesta de las células alfa a la arginina es subnormal en la obesidad (SCHADE y cols., 1974). Sin embargo en ninguno de estos estudios fue controlada severamente la composición de la dieta, y se sabe que el distinto contenido de la dieta en hidratos de carbono afecta tanto a los valores basales de glucagón, como a la respuesta al estímulo con aminoácidos. Igualmente se ha encontrado que los obesos tienen una respuesta subnormal o normal del glucagón plasmático durante la inanición (WISE y cols., 1973).

DUPRE y cols. (1976) han comunicado que el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) que no actúa como lipolítico, puede inhibir la acción lipolítica inducida por el glucagón. Parece que el

GIP compete con el glucagón para fijarse a los receptores de los adipocitos y a concentraciones fisiológicas inhibe la estimulación del AMPc producida por el glucagón. De esta forma, actuaría como un modulador fisiológico de los efectos del glucagón.

b) SUPRARRENALES.- La importancia de la corteza suprarrenal ha sido sobrevalorada en el pasado, pero no puede sostenerse en la actualidad. Ya hemos dicho que la obesidad del Cushing es más que nada una distrofia grasa, y experimentalmente los esteroides suprarrenales frecuentemente producen una disminución del peso, con una redistribución de las calorías entre la grasa y el tejido sano, de forma que los animales se hacen más ligeros, pero relativamente más grasos. Probablemente todo su efecto sea a través del antagonismo insulínico provocado por los esteroides, junto a la existencia de un factor desconocido, que sería el responsable de esa característica distribución de la grasa en el Cushing.

La adrenalina juega un mayor papel. Se ha demostrado por KNITTLE (1974), una respuesta disminuida al efecto lipolítico de esta hormona en las células procedentes de personas obesas, independientemente de su edad. Esta menor actividad no se modifica por la reducción del peso. Puesto que la adrenalina tiene, normalmente, una gran importancia en el desarrollo de la lipólisis del tejido adiposo, se puede postular que la reacción disminuida a esta hormona, juega un papel etiológico en el aumento del tamaño celular de las personas obesas. El que esta actividad disminuida sea independiente de la edad, del tamaño celular y de la pérdida de peso, apoya la idea de que tenga un papel primario en la patogenia de la obesidad. Incluso se podría pensar que esta forma alterada de reacción del tejido adiposo a la adrenalina, fuera la consecuencia de una actividad enzimática alterada, que podría ser de naturaleza genética.

c) TIROIDES.- Durante muchos años se ha venido dando -

una gran importancia a la función tiroidea en la génesis de la -
obesidad. El motivo fue en principio el hallazgo de unos valores
bajos del metabolismo basal en los obesos, que se consideraron -
sinónimos de insuficiencia tiroidea. En la actualidad sabemos que
el metabolismo basal es normal en los obesos, si lo comparamos -
con la superficie corporal, además de que el metabolismo basal no
deja de ser un índice muy pobre de la función tiroidea.

Los trabajos estudiando la función tiroidea en los o-
besos se han sucedido en el curso de las últimas décadas, pero -
ha sido en los últimos años, con la introducción del radioinmuno-
análisis, al poderse detectar las hormonas tiroideas en plasma,
de forma casi rutinaria, cuando los hallazgos son más valorables.

BRAY (1976) ha medido en 95 enfermos con sobrepeso -
practicamente todos los parámetros que expresan la función tiroi-
dea, encontrando que tanto la T-4, como la TSH y la respuesta de
la misma al TRH son rigurosamente normales en la obesidad. El --
atrapamiento de I-131 por el tiroides es normal, y se suprime --
normalmente con la administración de 75 µg de tironina cada día
durante 7 días. Sólo la T-3 mostraba una pequeña pero significa-
tiva correlación con la intensidad de sobrepeso, de forma que --
era más alta en aquéllos que eran más obesos.

Mucho más interés, sin duda, tiene el estudio de las
variaciones de la rT-3 (reverse T-3, o 3,3', 5' - triyodotironi-
na), un insómero de la T-3 con una actividad biológica mínima. -
Este compuesto, así como la mayor parte de la T-3 sérica está ge-
nerado en la periferia, probablemente en el hígado (CHOPRA, 1976),
por monodesyodización de la T-4, que si ocurre en el anillo exte-
rior (beta) da lugar a la formación de T-3, y si se produce en -
el interior (alfa), forma rT-3.

SIMS (1976) publica los resultados de tres tipos de -
dieta , sobre los niveles de T-4, T-3, rT-3 y termogénesis (medi

da por el atrapamiento de oxígeno), viendo que con la dieta rica en grasas, ninguno de los parámetros antes dichos se modifica; - en tanto que con una dieta con contenido alto en hidratos de carbono se eleva la T-3 y la termogénesis, disminuye la rT-3, no modificándose la T-4. Cuando el contenido en hidratos de carbono es muy pobre o nulo, se produce una elevación de la rT-3 y disminuye la T-3, no modificándose tampoco la T-4. Se podría deducir de esto que la mayor o menor producción de rT-3, en los casos de ingesta pobre o alta en hidratos de carbono, y a través de las modificaciones de la termogénesis, sería un mecanismo de regulación de la pérdida calórica. De hecho se podría así explicar por qué en ocasiones los obesos pierden menos peso del que sería lógico con arreglo a la ingesta, si en ellos está aumentada la transformación de la T-4 a rT-3 que al ser metabólicamente menos activa, disminuiría el efecto termogénico. Las modificaciones de la T-3 y de la rT-3 son estadísticamente significativas en el citado estudio.

El mismo autor ha estudiado a cuatro sujetos jóvenes con moderado sobrepeso, a los que ha sometido a una ingesta de 1.800 calorías diarias, en forma de carbohidratos, en exceso sobre los requerimientos para mantenerse. Los niveles medios de T-3 aumentaron, en tanto que la rT-3 disminuyó, aunque igual que en el estudio anterior, dentro de valores normales..

MILLER y cols. (1975) han estudiado un grupo de 29 mujeres, seleccionadas entre las que tenían mayores dificultades para perder peso, manteniéndolas en una casa de campo, con una actividad razonable totalmente monitorizada, durante tres semanas. Durante todo el tiempo hicieron una dieta de 1.500 calorías rigurosamente controlada. Veinte de ellas perdieron el peso que se esperaba, pero 9 fueron capaces de mantener el peso. Las tasas metabólicas, medidas por el estudio de las hormonas tiroideas, fueron significativamente más bajas en este último grupo.

MERIMEE y FINEBERG (1976), han medido en siete varones

y siete hembras de peso normal, los valores de T-3, T-4 y TSH, - antes y después de 60 horas de ayuno. Tanto en varones como en hembras los valores de T-3 disminuyeron después del ayuno, en -- tanto que aumentaron -aunque muy ligeramente- los valores de T-4, no observándose modificaciones en los valores de TSH. Postulan - la tesis de que podría estar aumentada en estas condiciones la - tasa de rT-3 (que ellos no miden). Si el eje hipotálamo-hipofisario responde tanto a la T-3 como a la rT-3 no habría aumento de la TSH a pesar de las cifras bajas de T-3. Trabajos de DEGROOT (1975) sugieren que no hay especificidad en los receptores de -- los tejidos para la T-3 al menos en las ratas.

En el capítulo de "resultados e interpretación" volvemos a tratar ampliamente de este interesante aspecto.

d) GONADAS. - El efecto de los esteroides gonadales sobre el almacenamiento de energía tiene importancia en la rata -- hembra, en la que la ingesta muestra un desarrollo cíclico, con un mínimo en el día del estro y un máximo coincidiendo con el -- diestro (WADE, 1972). Después de la castración la ingesta cíclica desaparece y los animales se hacen obesos. Con inyecciones periódicas de estrógenos el peso del cuerpo baja y las características cíclicas de la ingesta se reestablecen. Se ha visto que para las ratas hembras el estradiol es el estrógeno que tiene mayor efecto sobre el almacenamiento de energía. Este efecto puede ser realizado a través de una acción directa de la hormona sobre el sistema nervioso central o por acción periférica. Algunas evidencias sugieren una acción central. Así, si el estradiol es implantado en los NVM de la rata, la ingesta disminuye significativamente, mientras que no hay efecto si se implanta en otras regiones del cerebro.

Por otra parte, la evidencia de una acción periférica, puede mantenerse, en tanto sabemos que los estrógenos tienen una acción antiinsulinica, con lo que podrían conducir a una sobrees

timulación pancreática, que abocaría a una situación de hiperinsulinismo.

De cualquier forma, no es equiparable en este terreno, la experimentación animal, a lo que ocurre en los humanos, y la importancia de las gonadas en la obesidad humana, queda reducida en el mejor de los casos a algunos casos de castración (en los que parece que el aumento de peso, está más relacionado con disminución de la actividad física y de la masa muscular) o de hipogonadismos.

e) HIPOFISIS.- En el capítulo de "resultados e interpretación" se trata ampliamente de la función hormonal hipofisaria en la obesidad, salvo de las gonadotrofinas. La utilización de estas (fundamentalmente de HCG) en el tratamiento de la obesidad, por SIMEONS (1954) ha provocado una serie de controversias sobre su utilidad. Aunque todavía se sigue utilizando esta terapéutica en algunos "centros de tratamiento de la obesidad" (más paramédicos que médicos) y aunque algún autor todavía recientemente defiende su uso (BRADLEY, 1976, 1977, 1978, 1979), la opinión unánime es que la eficacia del tratamiento con HCG no deriva de la sustancia en sí, sino de que al tiempo se preconiza una dieta de 500 calorías y una charla dos veces a la semana con un psicólogo. De hecho diversas experiencias de multitud de autores (CARNE, 1961; ALBRINK, 1969; HERSHMAN, 1975; YOUNG, 1976; SHETTY y cols., 1977; GARROW, 1979) concluyen en que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los enfermos que recibían HCG o los que recibían un placebo, cuando se les ponía un tratamiento en que el resto de los factores era idéntico.

La influencia de las hormonas lipolíticas hipofisarias ha sido revisada por CHRETIEN (1974), sin que en la actualidad pueda hacerse otra cosa que especular sobre la influencia de las mismas desde el punto de vista fisiopatológico.

4.- ELEMENTOS DEL FEED-BACK.

Varias sustancias pueden actuar como señales que influyan sobre el sistema controlador, informando a este de la intensidad de los almacenes de energía.

a).- GLUCOSA.- La posibilidad de que la glucosa fuera una señal preponderante del sistema de "feedback", fue sugerida en primer lugar por MAYER (1967) que elaboró la teoría glucostática. De acuerdo con ella el control de la ingesta de alimentos está basado en la tasa de utilización de la glucosa, de forma -- que cuando la concentración de la misma en plasma es alta, el sistema controlador reconoce un estado de almacenaje de energía, y desaparece la sensación de hambre. Por el contrario, cuando la concentración de glucosa disminuye, aparece el hambre. Al hablar de la regulación hormonal, dentro del apartado de "páncreas", hemos dejado dicho cuanto se refiere a la insulina y glucosa, por lo que no nos repetimos. Sólo indicar que esta hipótesis glucostática es incapaz de explicar la regulación de la ingesta en rumiantes que tienen bajos niveles de glucosa, y, sin embargo, mantienen depósitos de energía normales. Parece claro que la glucosa -- actúa directamente sobre el centro de la saciedad de los NVM, estimulándolos, puesto que la administración oral de glucosa radioactiva a ratas sanas se sigue de un atrapamiento mayor en esas zonas, que en el área lateral. También se ha demostrado que ese -- atrapamiento puede ser prevenido por la manoheptulosa y por la -- 2-deoxiglucosa, que interfieren el metabolismo intracelular de la glucosa.

La verosimilitud de la teoría glucostática, viene avalada por una serie de hechos que se resumen en la figura 13.

b).- GLICEROL.- Este tiene algunas características que le hacen teóricamente ser un buen indicador de las calorías almacenadas en el tejido adiposo. El alfa-glicerofosfato es la fuente del glicerol usado para la síntesis de triglicéridos en el tejido

1.- Argumentos de tipo electrofisiológico.

- a) El E. E. G. muestra aumento de la actividad eléctrica de los NVM cuando aumenta la utilización de la glucosa.
- b) Aumento de neuronas en los NVM y disminución en el hipotálamo lateral cuando aumenta la utilización de la glucosa.
- c) La sección en la región del cerebro medio no modi
fica estas respuestas.

2.- Argumentos de tipo químico.

- a) La ATG se acumula en los NVM y este acúmulo es in
sulín-independiente.
- b) La incubación del cerebro "in vitro" muestra un atrapamiento aumentado de la glucosa en los NVM.
- c) La glucosa radioactiva dada por sonda gástrica se acumula en mayor proporción en los NVM que en el hipotálamo lateral.

Fig.13.- Argumentos en favor de la teoría glucoestática.

adiposo. Cuando los triglicéridos son hidrolizados para formar ácidos grasos, la mitad del glicerol pasa a la circulación, pues to que los niveles de gliceroquinasa en el adipocito, son demasiado bajos (aún en el sujeto obeso) para permitir una total reutilización del glicerol libre, y solo es capaz de fosforilar la quinta parte del glicerol disponible. Por tanto, la lipólisis en condiciones basales se acompaña de la producción de una sustancia que no puede ser reutilizada por el tejido adiposo, y que constituye un buen indicador de la tasa de hidrólisis de los triglicéridos. El glicerol circulante, puede ser metabolizado por el músculo, pero en principio es atrapado por el hígado para formar nueva glucosa (gluconeogénesis). Según GOODNER y cols. (1973), es posible que la gluconeogénesis del glicerol en el hígado, pueda ser transmitida al cerebro por un mecanismo neural, como índice del metabolismo periférico de los triglicéridos. Sin embargo, extraña el que los niveles de glicerol, parecen estar más en relación con el número, que con el tamaño de las células adiposas (BIERMAN y cols., 1974), y al tiempo hay pocos datos en favor de que la disminución de la lipólisis o la resistencia a los estímulos normales de movilización de las grasas, jueguen un papel etiológico en la hipertrofia de las células adiposas.

c).- ACIDOS GRASOS LIBRES.- Los ácidos grasos libres - (AGL, NEFA, o FFA) están aumentados en la obesidad, según ha sido demostrado ampliamente. Igualmente el "turnover" de los mismos en plasma, también está aumentado, con una correlación significativa con el exceso de peso. La causa de que ambos hechos coexistan, es que por una parte la lipólisis total dentro del adipocito está muy aumentada, como consecuencia del incremento del tamaño y del número de las células, y por otra parte porque la regulación de la lipólisis y la esterificación en el adipocito, está alterada en los obesos. De hecho la progresiva elevación de los niveles plasmáticos de AGL que aparece después del ayuno, está muy atenuada en los obesos, en los cuales los niveles son sólo moderadamente altos (BOLZANO y cols., 1972). Esto también ha sido apreciado

por el consumo mantenido de glucosa y así BARTER y cols. (1972) han medido la tasa de lipólisis in vitro, observando en los obesos una restauración de la lipólisis después de haber cesado la ingestión de glucosa. La infusión constante de pequeñas cantidades de insulina, suprime los AGL plasmáticos en proporción inversa con la obesidad.

Lógicamente, la hipertrigliceridemia en la obesidad es la consecuencia por una parte de la secreción de triglicéridos y por otra, del atrapamiento de AGL por el hígado. Una mayor disponibilidad de AGL, estimula la formación de triglicéridos.

OLEFSKY y cols. (1974) han medido el "turnover" de los triglicéridos antes y después de la reducción de peso. Una pérdida de 10 Kg. redujo (en sujetos obesos) la concentración de triglicéridos en plasma y el "turnover" de triglicéridos a solo el 40 por 100, en 11 de 13 sujetos moderadamente obesos. Su trabajo ha sido criticado por la técnica utilizada para medir el "turnover", y es posible que las diferencias antes y después de las pérdidas de peso no sean tan manifiestas.

Lo que sí es evidente es que existe una tasa de triglicéridos circulante alta, si bien el que la fuente para la producción de los mismos sean los AGL, o procedente de otros lugares, esta sometido a discusión.

Como por otra parte la concentración de AGL en la circulación varía en función de la concentración de insulina y de glucosa, es posible que todo el efecto que puedan producir sea mediar la acción de las mismas. Quizá puedan ejercer algún efecto a través de su acción sobre la STH, puesto que la reducción en plasma de los AGL aumenta la liberación de STH, y recíprocamente los estímulos que liberan STH disminuyen su eficacia en presencia de altas concentraciones de AGL.

d).- AMINOACIDOS.- Es posible que los aminoácidos puedan actuar como una señal del dintel de calorías almacenadas (ROGER y cols., 1973). Una dieta con alto contenido en proteínas -- puede disminuir la ingesta de alimentos. Más importante es el hecho de que un exceso o un déficit de un determinado aminoácido -- puede alterar los patrones de la ingesta, de forma que cuando se da una dieta con carencia de un aminoácido se produce una disminución del volumen ingerido que se restaura muy rápidamente al dar el aminoácido en carencia. Por otra parte se sabe que el exceso de algunos aminoácidos (metionina, triptófano y leucina), - causa una depresión importante de la ingesta. Ello ha hecho sugerir que los niveles de aminoácidos en plasma puedan ser una señal, para el control de la ingesta. La localización de los receptores de estas señales, se piensa que sea el sistema nervioso central, ya que la depresión de la ingesta, con una dieta carente de un aminoácido, puede ser corregida cuando éste se administra por la arteria carótida, pero no si se infunde en la yugular (BROBECK, 1960). Lo que no ha sido posible es la localización de ese supuesto centro receptor.

e).- CALOR.- Una consecuencia del metabolismo es la generación de calor. BROBECK sugirió que cambios en la temperatura pueden ser percibidos actuando como un indicador del almacén calórico periférico. No hay más evidencias en favor de esta tesis, que el hecho fácilmente comprobable, de que el consumo calórico aumenta con el frío y disminuye con la elevación de la temperatura en el medio ambiente, si bien este efecto no parece primario sino consecuencia del aumento de las necesidades cuando disminuye la temperatura.

V-CLINICA

V.- CLINICA

Los síntomas varían mucho, dependiendo no sólo del grado y duración de la obesidad, sino también de la edad, sexo, hábitos del enfermo, etc. Así, en la infancia e incluso en la adolescencia y en las primeras décadas de la vida, la obesidad -aún intensa- (salvo si es extrema), apenas produce síntomas y el enfermo la tolera perfectamente, manifestando sólo en algunos casos una disminución de la aptitud física para realizar -aquellos ejercicios que requieren un cierto grado de agilidad. En otras ocasiones, ya en esos casos, el obeso aqueja más cansancio de lo que le correspondería en relación con la actividad física que hace, de lo que muchas veces se da cuenta por comparación con sujetos normales.

Hay evidentemente una relación inversa entre la tolerancia al mismo grado de obesidad y la edad, lo cual es lógico si pensamos que un obeso de más de 50 años, con 15-20 o más años de historia de obesidad, ha venido soportando un sobrepeso que le ha producido un desgaste a nivel de todos los órganos que de una forma u otra tiene que acusar, además del lógico declinar de la potencia física con la edad.

También influye en la tolerancia el sexo y de hecho las mujeres acusan más las molestias ocasionadas por la obesidad que los varones, sobre todo las consecuencias mecánicas - (molestias articulares, astenia, etc). También influyen las costumbres del enfermo y así los que realizan una vida sedentaria, toleran peor cualquier esfuerzo físico, que los que hacen una vida más activa.

Generalmente cuando se estudian los síntomas derivados de la obesidad se hace refiriéndose a casos intensos, y en ellos suelen estar afectados más o menos intensamente todos los sistemas orgánicos.

La astenia es quizá el síntoma más frecuente en los --
obesos, siendo la consecuencia directa del exceso de peso.

En los distintos sistemas orgánicos encontramos en los
obesos:

A.- APARATO RESPIRATORIO.-

En los obesos, se encuentra sistemáticamente una dismi-
nución de la capacidad ventilatoria a la que cada vez se presta
más atención y que es la consecuencia de la disminución de la he-
matosis. Esto que es manifiesto en las obesidades extremas, en --
las que se produce un síndrome de hipoventilación pulmonar con
hipercapnia, se encuentra también en obesos más moderados, inclu-
so normocápnicos. En ellos hay una disminución de la capacidad -
de amplitud torácica y pulmonar y un aumento del trabajo respira-
torio. La elevación de los diafragmas disminuye el volumen respi-
ratorio y la ventilación en las bases se hace de forma defectuo-
sa, de tal modo que la saturación de oxígeno disminuye, aunque
la pCO₂ sea normal. En casos más intensos hay una disminución de
la función respiratoria de tipo restrictivo, con disminución de
la capacidad vital a expensas del volumen de reserva respirato--
rio, con un volumen residual normal o poco aumentado y una capa-
cidad pulmonar total disminuida, sin que exista componente obs--
tructivo.

En obesos intensos se produce con frecuencia somnolen-
cia, a menudo intermitente, que a veces se acompaña de respira--
ción periódica durante el sueño. Se ha demostrado por cinefluo--
roscopia, que este síndrome, que puede tener un grave riesgo la-
boral -ya que son enfermos que todavía mantienen una actividad
laboral aparentemente normal- se debe a obstrucción de las vías
respiratorias superiores por caída hacia atrás de la base de la
lengua.

Pero además, son mucho más frecuente en los obesos, todos los procesos inflamatorios bronquiales, que evolucionan de -- forma más tórpida que en los normales. Las bronquitis crónicas, - cor pulmonale, enfisema pulmonar, etc., son más frecuentes en los obesos.

ZAPATERO y cols. (1976) que ha publicado su experien-- cia sobre la fisiopatología respiratoria de la obesidad, concluyen que el trastorno fundamental del obeso, vendría dado por una disminución del volumen de reserva espiratorio, y también del -- complementario aunque menos acusado. Asimismo estaría disminuida la máxima capacidad respiratoria, sin que ello se acompañe de -- una disminución del VEMS, como es habitual. El volumen corriente se conserva y la disminución de las tres reservas respiratorias se compensa hiperventilando. La hipoventilación de las bases pul monares, consecutiva a la mala función diafragmática, se acompa ña de una perfusión normal y ello determina una respiración tipo "shunt" con aumento de la mezcla venosa. Lllaman la atención so-- bre el hecho que se da en el obeso de que a la hipertensión pul monar viene a añadirse una hipertensión sistémica, al contrario de lo que ocurre en el bronquítico crónico en el que generalmen te hay un mayor grado de hipotensión sistémica, cuanto mayor es la hipertensión pulmonar. En el obeso no existe hipotensión sis-- témica y es por ello un hipertenso de los dos círculos, lo que determina que la hipertensión pulmonar no sea exclusivamente ca pular, sino también postcapilar y paralela al radio de hipodina mia ventricular izquierda.

La adaptabilidad de la pared torácica, al estar infil-- trado el tórax por la grasa, así como la eficiencia contráctil de los músculos respiratorios, es menor.

Cuando la obesidad es muy intensa puede aparecer un - síndrome pickwickiano, caracterizado por hipoventilación, somno- lencia y cianosis. En él hay, retención de anhídrico carbónico y disminución intensa de la saturación de oxígeno arterial. La - hipoventilación alveolar puede estar asociada a hipertensión pul

monar. El síndrome completo representa una urgencia médica, y - muchas veces exige una terapéutica respiratoria intensa para salvar la vida del enfermo.

B.- APARATO CARDIOVASCULAR. - En el encontramos:

1.- Aumento de los factores de riesgo más importantes de la arterioesclerosis, como la hipertensión, La relación de obesidad e hipertensión ha sido estudiada por muchos autores, y casi todos coinciden en afirmar un elevado porcentaje de hipertensos entre los obesos (GORDON y cols., 1976).

CHRISTAKIS (1968) en una encuesta entre escolares en New York encontró en niños entre 10 y 13 años, que casi el 20 - por 100 de los obesos tenían una presión diastólica igual o superior a 85 mms/Hg. en tanto que esto ocurría sólo en menos del 10 por 100 de los que tenían un peso normal.

MENGHETTI y cols. (1980) en un estudio sobre 213 niños (109 varones y 104 hembras) concluyen que en la infancia -- hay una clara relación entre el peso corporal y la presión sistólica, aunque ello no quiera decir que los niños con sobrepeso sean hipertensos.

La mayoría de los autores coinciden en afirmar que la hipertensión, tanto sistólica como diastólica, es de 2 a 4 veces más frecuente en los obesos que en sujetos de peso normal. KEYS y cols., (1972) afirman encontrar hasta un 65 por 100 de hipertensos entre los obesos.

ALEXANDER (1975) en un estudio ideado para ver la influencia de la obesidad como factor de riesgo coronario, llega a la conclusión de que la obesidad es un factor de riesgo menor que la hiperlipidemia y la hipertensión, encontrando que la hipertensión es mucho más frecuente en los obesos que en los nor-

males, normalizándose después de la reducción del peso.

Sin embargo, WEINSIER y cols. (1976) midiendo la grasa corporal por el método de la dilución de tritio, de 1.483 varones, y viendo su relación con la edad, presión arterial, lípidos séricos y ácido úrico y con los diagnosticados de cardiopatía coronaria, hipertensión e intolerancia a la glucosa, concluyen que la obesidad es tan solo un determinante menor de la presión arterial y de los niveles séricos de lípidos y que su contribución a la cardiopatía isquémica es pequeña.

2.- Alteraciones de metabolismo lipídico. La hiperlipidemia es una consecuencia mayor de la obesidad, y probablemente responsable en parte de la asociación entre obesidad y enfermedad coronarias, que veremos en el estudio de las complicaciones. De hecho la obesidad es muy común en las hiperlipemias, sobre todo en la hiperlipoproteinemia tipo IV (BLACKET y cols., 1975).

Sobre población supuestamente sana, la media de peso - en varones y hembras era de 6 a 8 k. mayor en los que tenían una hiperlipoproteinemia tipo IV, que en los normolipémicos (OLSON, 1975).

La asociación obesidad-hipertrigliceridemia es un hallazgo común en varones jóvenes que presentan enfermedad coronaria. SALEL y cols. (1974) encuentran entre varones de menos de 50 años, que habían sido diagnosticados de enfermedad coronaria por arteriografía, obesidad e hipertrigliceridemia en el 71 y 49 por 100 respectivamente, porcentajes más elevados que los encontrados para otros factores de riesgo como la hipercolesterolemia, el uso del tabaco, la anormal tolerancia a la glucosa, o la hipertensión arterial.

MEJEAN y cols (1980) encuentran correlación entre sobrepeso, hiperlipoproteinemia y anomalías en la tolerancia a

la glucosa en una población de 1.706 personas, de las que 947 eran obesas y 759 no obesas.

NESTEL y cols. (1969) han encontrado una correlación clara entre el peso y la tasa de producción diaria de colesterol, cuando ésta era medida por análisis compartimental de la radioactividad específica del colesterol plasmático, de forma que por cada kilo de exceso de peso había una elevación del "turnover" de 22 mgrs. de colesterol.

Midiendo la producción diaria de colesterol MIETTINEN (1971) encuentra valores de 20 mgrs/kg. de tejido adiposo en los obesos en lugar de 12 mg/kg. en los sujetos con peso normal.

NESTEL y cols. (1973) en sujetos extremadamente obesos demuestran que hay una correlación entre la tasa de colesterol y la intensidad de la celularidad calculada por la medida del peso y del tamaño del adipocito. SCHREIBMAN y DELL (1975) encuentran una correlación alta entre el contenido de colesterol y el tamaño de los adipocitos, por lo que es lógico que en la obesidad se almacene colesterol en exceso, junto con triglicéridos, y que durante la lipólisis se libere colesterol desde los adipocitos. Puesto que la producción de colesterol en el tejido adiposo es escasa (menos de 1 mg/día/kg. de tejido adiposo), y sin embargo, hay una sobreproducción de colesterol, es lógico pensar que tiene que provenir de otros sitios. Efectivamente, se ha demostrado por biopsia de la mucosa intestinal en sujetos obesos, y por la medida del atrapamiento hepático de los triglicéridos, que el intestino e hígado son los responsables de esa sobreproducción.

3.- Alteraciones anatómicas y funcionales del corazón y vasos, que esquematizadas son:

a) Hipertrofia del miocardio y lipomatosis cardiaca - que se encuentra en los casos de obesidad extrema (SCHIMERT,1974).

b) Volumen total de sangre muy elevado (en ocasiones - llega a 8 o 9 litros) a expensas de todas las fracciones, por lo que el hematocrito es normal. El gasto cardiaco está elevado,-- así como la tensión arterial.

c) El trabajo cardíaco está lógicamente elevado, pues es la consecuencia de multiplicar el volumen minuto por la presión arterial, y ambos factores están altos en la obesidad.

d) La presión diastólica final del V.I., así como la presión en la arteria pulmonar y el consumo de oxígeno, están elevados en la obesidad.

e) Como consecuencia de todo ello, la obesidad por sí misma, incluso en ausencia de hipertensión puede producir una - insuficiencia cardíaca, de las denominadas con gasto cardíaco alto, que afecta al V.I., o a ambos ventrículos, pero nunca al V.D. exclusivamente, (ARTAZA, 1975).

4.- Posible influencia de la obesidad sobre la coagulación, por alteración de la actividad fibrinolítica y de la protombina, de la adhesividad de las plaquetas y de la agregación de los hematíes.

5.- Gran afectación del sistema venoso, con aumento de la frecuencia de varices, hemorroides, etc., que aparecen en el 20 por 100 de los obesos de más de 20 kilos de sobrepeso, y llega al 60 por 100 cuando el sobrepeso es superior a 40 kilos. Como consecuencia de ello, la frecuencia de flebitis, tromboflebitis y flebotrombosis, es muy alta. (CIAMMAICHELLA, 1980).

La hepatomegalia, como consecuencia de un hígado gra-

so en unas ocasiones, y en otras como manifestación de la insuficiencia cardíaca, es frecuente en los obesos.

La combinación de los síntomas cardiorespiratorios en los casos de obesidades intensas, dan lugar a las situaciones de gravedad más frecuentes en la clínica.

C.- APARATO DIGESTIVO.-

Los síntomas más notables son flatulencia, dispepsias y sensación de plenitud postprandial y estreñimiento. Algunos enfermos se quejan de anorexia, aunque lógicamente lo más frecuente es la polifagia e incluso la bulimia.

La colelitiasis es muy frecuente en las enfermas obesas. El "turnover" aumentado del colesterol en la obesidad, conduce a un aumento de la secreción de colesterol en la bilis. -- GRUNDY (1972) considera que la incidencia grande de cálculos de colesterol en los obesos, es la producción de una bilis litogénica. La predisposición a la formación de cálculos puede ser -- prevenida por la pérdida de peso, a pesar de que sólo una secreción baja de colesterol por la bilis se consigue, después del mantenimiento del peso en niveles bajos (BENNION y GRUNDY,1975). De alguna importancia práctica, desde el punto de vista de la formación de cálculos es la observación de que la litogenicidad de la bilis se eleva durante la rápida pérdida de peso, posiblemente como consecuencia de la movilización del colesterol desde el tejido adiposo y por la reducción de la síntesis de ácidos biliares.

D.- SISTEMA OSTEOARTICULAR.-

De menos importancia en cuanto a la vida, pero no en cuanto a la función son las manifestaciones articulares. La sobrecarga mecánica que supone la obesidad tiene como consecuen--

cia una exageración de las tracciones mecánicas de las articulaciones de sostén y favorece la aparición de las lesiones a su nivel. La insuficiencia discal dolorosa, que se manifiesta por un dolor lumbar sordo, que generalmente aparece después de permanecer un cierto tiempo de pie, o después de trabajos que obligan a la inclinación prolongada del tronco hacia adelante, que a veces se acentúa con la tos o el estornudo, es muy frecuente en los obesos. Las hiperlordosis se ven con frecuencia en mujeres obesas de más de 60 años, y son la consecuencia de una lesión general de los tejidos de sostén. Así, se produce el síndrome trofostático de la postmenopausia, que asocia una obesidad troncular, una hiperlordosis lumbar, unida a una artrosis interapofisaria posterior, una cifosis dorsal con proyección del cuello hacia adelante y a menudo osteoporosis. A veces la obesidad se asocia a una forma especial de artrosis dorsolumbar con osteofitosis exuberante, a la que se denomina hiperostosis vertebral anquilosante.

En la articulación de la rodilla, la artrosis es muy frecuente en la obesidad sobre todo en la femenina. LEACH y cols. (1973), comparando una población de 200 enfermos gonartrósicos y 200 no gonartrósicos, encuentran que la obesidad aparece en el 83 por 100 del primer grupo y sólo en el 42 por 100 del segundo. En los varones, las diferencias eran escasas a favor de los enfermos con gonartrosis.

Se dice que todos los obesos acaban teniendo gonartrosis y pies planos con tal de que se les deje tiempo de evolución suficiente, y lógicamente habrá mayor afectación en relación con la intensidad de la obesidad y con el tipo de trabajo del enfermo. Las consecuencias de ello, son que el enfermo afecto reduce el ejercicio por las molestias que estos procesos le ocasionan y se cierra así el círculo de obesidad -menos ejercicio- más obesidad, que es difícil de solucionar.

E.- OTROS SISTEMAS.-

Las mujeres tienen a veces dismenorrea, oligomenorrea y en ocasiones amenorrea, hechos que vuelven a lo normal con la pérdida de peso. El por qué se altera la fertilidad es desconocido, pero todos tenemos experiencia de mujeres obesas, que sin -- otra causa de esterilidad no habían tenido hijos, y que al perder peso quedaron embarazadas. También con mucha mayor frecuencia de lo normal se presentan toxemias de embarazo en las obesas.

En la piel de las obesas hay frecuentemente dermatosis directamente relacionables con exceso de peso, y otras que empeoran con la obesidad, pero que no son patrimonio de la misma. Entre las primeras, se ha descrito recientemente una fragilidad de los pliegues inguinales, descrita con el nombre de "fragilitas - cutis inguinalis asociada a obesidad". Se trata de unas lesiones lineales similares a las estrías, de la localización dicha, y que no aparecen en otros grandes pliegues (LEDO, 1975). Las estrías distensae, si bien no son específicas de la obesidad, (aparecen también en el embarazo), son muy frecuentes en las enfermas que han ganado peso bruscamente. La pseudoacantosis nigricans o acantosis nigricans benigna, en contraposición a la forma maligna que puede considerarse como un síndrome paraneoplásico, afecta fundamentalmente a los obesos.

Las infecciones bacterianas y por hongos son más frecuentes en los obesos. No está bien claro el por qué de esta asociación, pero es indudable que las infecciones por estafilococos, y estreptococos dan lugar a piodermatitis, forunculosis e hidrosadenitis, que son más resistentes a la terapéutica en los obesos. También se ve con más frecuencia el eczema marginado de Hebra, así como las telangiectasias, los angiomas estelares, las hiperhidrosis palmo-plantares, las alopecias seborreicas y las alopecias difusas femeninas. Las lesiones de xantelasma, consecuencia del depósito de colesterol, y los xantomas debidos a la precipitación -

de triglicéridos son más frecuentes en los obesos.

Son muy frecuentes en los obesos los trastornos psicológicos, consistentes en sensación de ansiedad, depresión, complejos de inferioridad y sentimientos de frustración, que a veces son causa de retraimiento y consiguiente disminución de la actividad física, que facilita el mantenimiento de la enfermedad. Estos trastornos psicológicos a veces son primarios, y de hecho en fermos con depresiones importantes, u otros tipos de trastornos psiquiátricos se refugian en la comida, haciendo una ingesta excesiva de alimentos, lo que junto a la disminución de la actividad, facilita el establecimiento de la obesidad. Pero en la mayoría de las ocasiones no son causa, sino consecuencia de la obesidad, y aunque en un análisis superficial de estos enfermos, parece que tales trastornos psicológicos no existan o sean leves, un estudio más detenido o por personal especializado encuentra en una elevadísima proporción de obesos alteraciones psicológicas que muchas veces les cuesta trabajo manifestar.

F.- COMPLICACIONES.

Aparte de algunos procesos incluidos en la sintomatología y que podrían ser considerados como complicaciones, merece la pena recordar en primer lugar la frecuente asociación de diabetes con obesidad. En unas ocasiones es sólo la denominada "diglucosis de los obesos", con curvas de glucemia patológicas, sobre todo a expensas de los valores tardíos; pero en otras son francas diabetes clínicas con la característica, en la mayoría de las ocasiones, de que se acompañan de valores altos de insulina plasmática, si bien los estudios de la dinámica de la secreción de insulina demuestran que está alterado el patrón normal de secreción en respuesta a la glucosa intravenosa. Al hablar de la etiopatogenia ya nos hemos referido insistentemente al antagonismo de los adipocitos a la insulina, y la hiperplasia de las células beta, que van a producir más insulina, hasta que, bien -

porque genéticamente estuviesen predispuestas o por mecanismos no conocidos, se produce el agotamiento pancreático, en cuyo caso puede producir una diabetes insulino-priva, aunque esto no es lo habitual.

Como consecuencia de la arterioesclerosis, son más -- frecuentes en los obesos los cuadros de insuficiencia renal por nefrosclerosis, así como la aparición precoz de arterioesclerosis cerebral.

Se dice que todas las enfermedades, salvo la tuberculosis y quizá el suicidio, son más frecuentes en los obesos. Desde una simple extracción de sangre para una determinación analítica, pasando por las exploraciones radiológicas, hasta cualquier tipo de cirugía están dificultadas en los obesos, entrando en ellos un mayor riesgo.

En cuanto a la expectativa de vida, la figura 14 es suficientemente demostrativa. Solo para pesos inferiores al 20 por 100 del ideal, aumenta y de forma leve la mortalidad, que es incluso inferior a lo normal, cuando el déficit de peso, es del 10 por 100. Por el contrario, en cuanto el peso sobrepasa el ideal, la mortalidad se eleva de forma clara, llegando a cifras realmente alarmantes. Se calcula que un hombre de 55 años, con sobrepeso del 100 por 100 tiene una expectativa de vida similar a la de un hombre de 70 años, es decir, unos 4 o 5 años más (HOWARD, 1975).

En la figura 15 tomada de BRAY (1980) se correlaciona el porcentaje de mortalidad con el índice de masa corporal. En lo que el índice no supera el valor de 30, el porcentaje de exceso de mortalidad no resulta significativo.

Basados en datos de 1979, una desviación sobre el 10% del peso promedio va acompañada de un 11% de descenso en la duración de la vida de los hombres y un 7% de las mujeres. Si hay

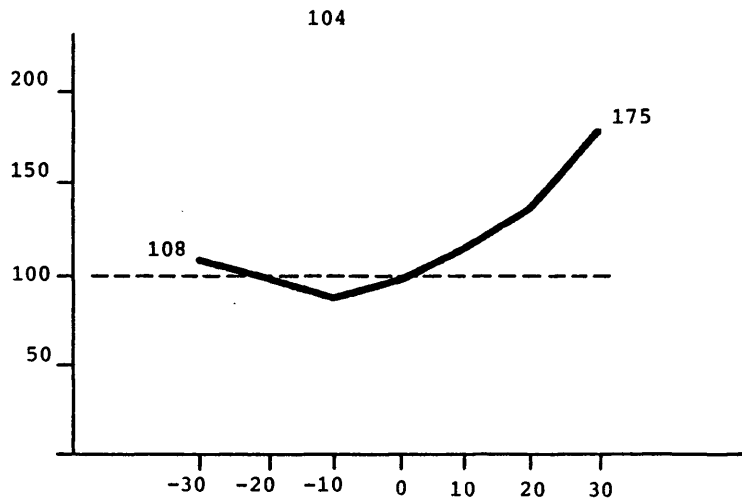


Fig.14.- Gráfica del aumento de mortalidad en relación con el peso corporal. En las abcisas se expresan los porcentajes del déficit y de exceso de peso, y en las ordenadas los porcentajes de mortalidad.

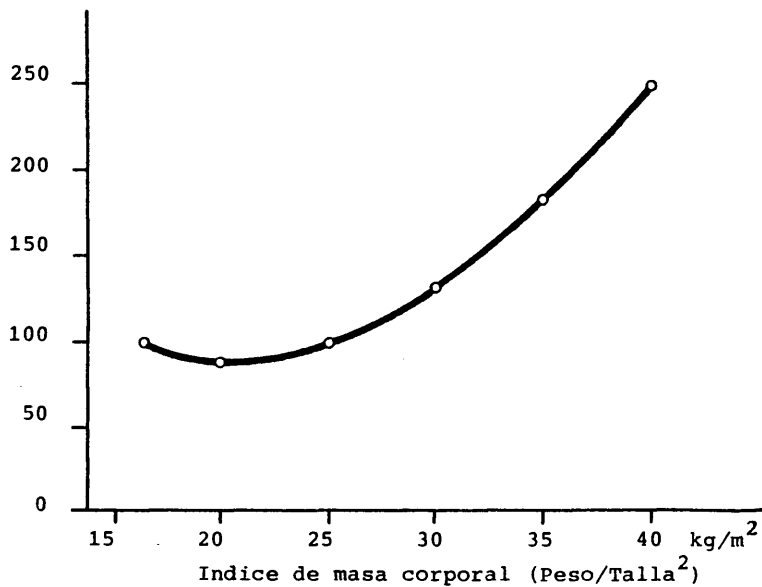


Fig.15.- Relación entre exceso de mortalidad y el peso corporal.

un 20% de sobrepeso, el riesgo de exceso de mortalidad alcanza el 20% para los hombres y el 10% para las mujeres.

Las causas del exceso de mortalidad son fundamentalmente diabetes mellitus, colecistopatías, enfermedad cardiovascular renal y accidentes.

Las compañías de seguros han probado igualmente que la reducción de peso puede prolongar la vida. Sin embargo, el valor de los datos de las compañías de seguros tiene sus limitaciones, ya que son datos retrospectivos, se hacen con un personal seleccionado entre los que quieren hacerse un seguro (la expectativa de vida entre los asegurados, curiosamente, es mayor que entre una población elegida al azar) y se elimina de entrada a cierto tipo de enfermos.

Algunos estudios prospectivos han examinado la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular. El estudio de Framingham (GORDON y KANNEL, 1970, 1973 y 1976) sobre 5.029 varones y hembras de la ciudad de Massachusetts es muy demostrativo. Al leer la nueva valoración de los datos al cabo de los años -- (GORDON y cols., 1973), no quedan dudas de que las enfermedades cardiovasculares son más frecuentes en los obesos que en los delgados. Comparando obesos con más del 40 por 100 de sobrepeso con delgados (déficit de peso del 10 por 100), los primeros tienen una incidencia doble de infartos de cerebro y de insuficiencia cardiaca congestiva y un claro -aunque más moderado- exceso de riesgo para las enfermedades coronarias.

Puesto que las secuelas cardiovasculares son las más peligrosas, de todas las consecuencias de la obesidad, daremos algún detalle más del estudio. El efecto de la obesidad en provocar enfermedad cardiovascular es más acusado en las mujeres que en los hombres, y este efecto disminuye con la edad. El estudio incluye además del exceso de peso, la presión arterial sistólica, la determinación de colesterol, la tolerancia a la glucosa, el -

E.C.G. y la edad. Parece claro que muchos de los efectos de la obesidad son mediados a través de otros factores de riesgo, y de hecho la frecuencia de hipertensión arterial que es muy alta, es uno de los factores más importantes. El impacto en las mujeres es mayor para la insuficiencia cardíaca congestiva y para las trombosis cerebrales, mientras que para los hombres es aproximadamente equivalente para todos los tipos de enfermedad cardiovascular, excepto para la claudicación intermitente, que inexplicablemente tanto en hombres como en mujeres, tiene una significación negativa, estadísticamente muy clara, con el grado de obesidad. Aunque no se objetivó en los varones mayor frecuencia de infarto de miocardio (los datos eran obtenidos tanto de certificados de defunción como de informes de los hospitales) la incidencia de enfermedad coronaria era muy superior en los obesos que en los de peso normal. Muy importante es el hecho de que la frecuencia de muertes súbitas fue elevadísima entre los enfermos -- con un sobrepeso de más del 20 por 100, llegando a cifras tres veces superiores a las de los que tenían peso considerado normal.

En otro estudio prospectivo (CHAPMAN y cols., 1971) de factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares, el exceso de peso, incluso no intenso, estaba asociado con un pequeño -- pero significativo aumento de la mortalidad, sobre todo en varones de menos de 40 años.

Un tercer estudio relaciona el peso con el engrosamiento del pliegue cutáneo y la mortalidad (KEIS y cols., 1972). Se estudiaron 11.000 sujetos de seis naciones y se vio que tanto el engrosamiento como el exceso de peso estaban en relación directa con el aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular. De este estudio parece deducirse que el aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular en los obesos, es debido fundamentalmente al aumento de la tensión arterial, más que a la obesidad -- directamente.

Datos muy recientes confirman estos hallazgos. Así, -
BERCHTOLD y cols. (1980) en 1.332 obesos observan una mayor inci-
dencia de factores de riesgo coronario.

En el estudio Dusseldorf (KLESE y cols., 1980) sobre
3.605 obesos, encuentran que la mortalidad total es más alta en
los varones obesos que en las mujeres obesas, y en todos los ca-
sos el incremento del peso corporal se asociaba a un aumento de
la tasa de mortalidad.

VI · DIAGNOSTICO

VI.- DIAGNOSTICO

Aunque ya hemos dicho que no son sinónimos obesidad y sobrepeso, en la inmensa mayoría de los casos ambos procesos van asociados y la medida del sobrepeso es habitualmente un buen índice de la intensidad de la obesidad.

Quedan un grupo reducido de casos, que generalmente se sospechan por los datos de la historia clínica -atletas o deportistas profesionales- y de la exploración, en los que puede no existir obesidad aunque tengan sobrepeso, o en los que la intensidad de la misma es menor de lo que podría deducirse del dato aislado del peso. En el otro lado del espectro, podemos encontrar también algunos casos de personas -generalmente hacen una actividad física muy escasa- en las que a pesar de no existir sobrepeso si hay obesidad, o esta es mayor de lo que indica el peso.

En la figura 16 se exponen los diferentes procedimientos que podemos usar para medir la obesidad, algunos de ellos desarrollados más con fines de investigación que de interés en la práctica diaria.

A.- LOS METODOS DIRECTOS,

que son los únicos que nos proporcionan información fiable de la composición corporal, quedan reservados al estudio de cadáveres, y por ellos sabemos que el agua es el principal componente del organismo (aproximadamente un 60% del peso total), siguiéndole las grasas (15 a 20%) y las proteínas (15%) y siendo el resto sales minerales.

Por ser este un procedimiento que obviamente no puede ser utilizado en la clínica, se han desarrollado una serie de métodos indirectos para medir la grasa.

METODOS DIRECTOS:

Estudio anatómico (cadáveres)

METODOS INDIRECTOS:

A.- Antropométricos

- 1.- Tablas, fórmulas y diagramas de peso y altura
- 2.- Medición de pliegues cutáneos
- 3.- Diametros y circunferencias
- 4.- Fotografías (somatogramas)
- 5.- Radiografías de partes blandas
- 6.- Ultrasonidos. Ecografía

B.- Densitométricos

Desplazamiento del agua

C.- Técnicas de dilución:

- 1.- Agua corporal (H_2O ; D_2O ; antipirina)
- 2.- Masa celular (K-40; K-42)
- 3.- Masa grasa (ciclopropano, kriptón)

Fig.16.- Técnicas para medir la obesidad.

B.- LOS METODOS INDIRECTOS,

incluyen los antropométricos, la medida de la densidad corporal y las técnicas de dilución.

1.- Los antropométricos engloban diversos procedimientos. El más frecuentemente utilizado en la clínica habitual, para determinar el grado de sobrepeso es el basado en la relación entre peso y talla, al que algunos añaden variables en relación con la edad, sexo, constitución, etc. Nosotros utilizamos desde hace muchos años (y es también el procedimiento que hemos usado para el cálculo del sobrepeso en los enfermos que se describen en el apartado de material y métodos) la fórmula que establece el peso ideal de la siguiente manera:

$$\text{Peso ideal} = (\text{talla en cms.} - 150) \times 0,75 + 50$$

El peso vendrá expresado en kgrs. y dependiendo del tipo constitucional, se admite una variabilidad de más o menos un 10%.

Aunque es obvio recordaremos que la talla se toma con el sujeto descalzo y la cabeza en la posición en que la línea que pasa por el ángulo externo del ojo y por la parte superior de orificio externo del pabellón auricular, esté en un plano paralelo al suelo. El peso con el enfermo en ropa de calle habiendo excluido las prendas más pesadas (abrigo, americana y lógicamente los zapatos).

Puesto que no existen criterios exactos para definir los diversos tipos constitucionales el Fogarty Center ha preconizado unas tablas en las que se dan los pesos promedio y los aceptables para diversas alturas, tanto para varones como para hembras (BRAY, 1980). En ellas el peso promedio es muy similar al ideal que se obtiene con la fórmula antes dicha y los pesos aceptables coinciden bastante con el más o menos 10% de variabilidad que ~~hace~~ hace indi



cado.

VAGUE (1974) considera que la fórmula antes dicha no es de utilidad en los individuos brevilineos y longilineos y propone las siguientes:

Para los brevilineos

$$\frac{BH + BT}{T} - 0,450$$

$$P.I. = P + \frac{\quad}{4} \times 10^3$$

Para los longilineos:

$$\frac{BH + BT}{T} - 0,440$$

$$P.I. = P + \frac{\quad}{4} \times 10^3$$

En donde P.I. es el peso ideal; P, el peso obtenido según la fórmula que hemos dado antes expresado en kilogramos; T, la talla en cms.; BH, el diámetro bihumeral en cms., y BT, el diámetro bitrocantéreo en cms.

Aunque pueda ser más exacta, tiene el inconveniente de la complejidad para su utilización rutinaria.

Ninguna de las fórmulas es adecuada para niños y para ellos nosotros utilizamos los datos de PALACIOS y cols. que se pueden ver en la tabla IV. Se correlaciona peso y talla con arreglo a la edad y al sexo. Para los niños los valores alcanzan de los 6 a los 14 años y para las niñas de los 4 a los 14. Su apli--

VARONES

EDAD	TALLA EN CM.	PESO EN KG.
4	—	—
5	—	—
6	120,20	23,06
7	125,09	25,19
8	130,71	28,01
9	135,77	31,41
10	140,29	34,62
11	143,23	36,79
12	147,95	39,91
13	154,37	44,23
14	161,89	51,84

HEMBRAS

EDAD	TALLA EN CM.	PESO EN KG.
4	107,10	18,95
5	113,70	21,59
6	118,44	23,07
7	124,09	25,74
8	128,57	28,54
9	132,75	30,85
10	139,21	35,32
11	145,42	39,36
12	151,64	44,64
13	155,93	49,21
14	159,36	51,20

Tabla IV.- Talla y peso de los niños españoles normales.

cación es muy útil y sumamente fácil. Si por ejemplo se nos presenta en la consulta un niño que pesa 40 k. y talla 140 cms. sabremos que el sobrepeso es de más de 5 k. puesto que para 140cms le corresponderían unos 34,5 k., independientemente de que si -- tiene una edad de 10 años diremos que está en su talla normal y si tiene 12 (que sería la edad en que debería alcanzar el peso que tiene) sabremos que tiene además un retraso de más de 7 cms. de talla.

El Grupo Francés de Estudio del Crecimiento Normal ha confeccionado las gráficas que se ven en las figuras 17 (niños) y 18 (niñas), que muestran las variaciones del peso en relación con la talla independientemente de la edad cronológica. Admiten una variabilidad de ± 2 Ds, considerándose al niño obeso o delgado si se sobrepasan estos límites. Las gráficas no sirven para la primera infancia, en la que por otra parte las variaciones del peso son muy amplias.

Otras formas de determinar el grado de sobrepeso es la determinación del índice ponderal que resulta de dividir la talla por el peso, usando unidades del sistema métrico decimal, y -- más útil que éste es el índice de masa corporal que se obtiene -- dividiendo el peso en kgrs. por la talla en metros, al cuadrado -- (peso/talla²). Ninguno de estos dos índices mide totalmente bien la grasa corporal, ya que la correlación de ellos con la grasa -- medida por la densidad corporal está entre 0,7 y 0,8. El índice de masa corporal es el que mejor se corresponde y en la figura -- 19 (tomada de BRAY, 1979) se muestra un diagrama en el que se expone la forma de obtener este índice. Los límites normales son: un índice de masa corporal de 20 a 25 para los varones y de 19 a 24 para las hembras. Se considera que existe sobrepeso cuando -- los valores están entre las cifras dichas y un índice de 30, y -- se dice que existe obesidad cuando se supera el límite de 30.

Otras ecuaciones propuestas para estimar con un cierto grado de seguridad la grasa corporal, exigen para su realización

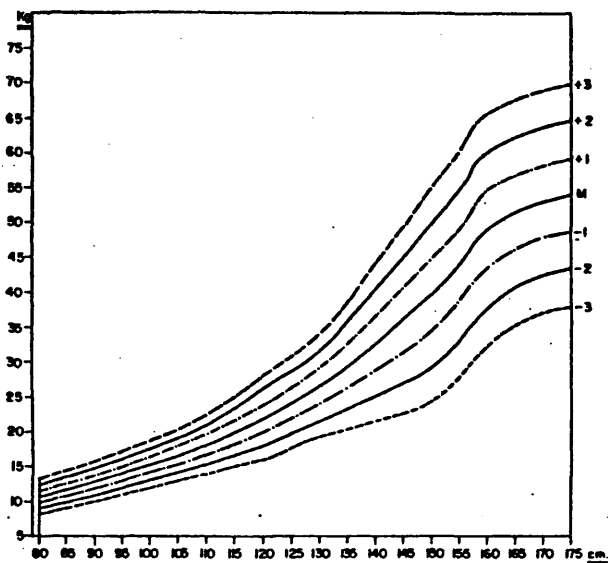


Fig.17.- Evolución normal de la relación entre el peso y la talla en niños.

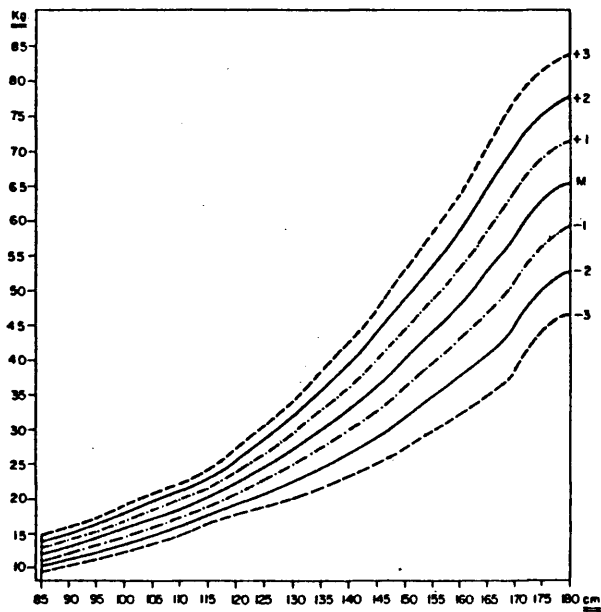


Fig.18.- Evolución normal de la relación entre el peso y la talla en niñas.

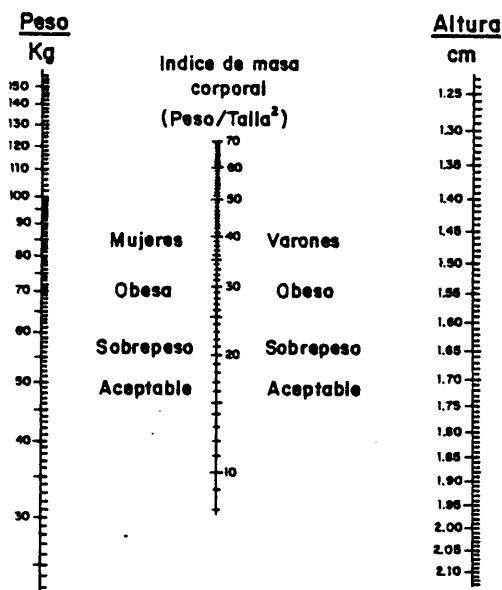


Fig.19.- Diagrama para determinar el índice de masa corporal. Este se calcula trazando una línea que una el valor del peso corporal del individuo en kilogramos (sin ropa), leído en la escala del lado izquierdo con el que se indica la altura en centímetros (sin calzado) en la escala del lado derecho. El punto de intersección de la escala central representa el índice de masa corporal.

unos complejos procedimientos y la necesidad de personal muy experimentado.

MAYER preconizó un índice de obesidad consistente en medir el espesor del pliegue cutáneo, a nivel del tríceps, que a partir de los 30 años ya no se modifica, pero que antes aumenta con la edad. En la tabla 5 se aprecian las variaciones del pliegue cutáneo en varones y hembras, desde los 5 a los 30 años. Valores -aunque sean moderados- superiores a los indicados, sugieren exceso de grasa.

Es este un procedimiento muy extendido en la actualidad y según una gran mayoría de autores proporciona datos muy similares a otros procedimientos más complicados. Así DURBIN y VOMERSLEY (1974) que han apreciado la grasa corporal en 481 hombres y mujeres por la densidad total del cuerpo y lo han correlacionado con el engrosamiento del pliegue cutáneo en cuatro niveles distintos (bíceps, tríceps, región subescapular y región suprailíaca) consideran que la suma de estos cuatro datos proporciona un parámetro fidedigno del estado nutricional.

El Ten State Nutrition Survey ha utilizado el grosor del pliegue del tríceps para valorar la obesidad, definiéndola como una medida del pliegue cutáneo superior al percentil 85 del obtenido en adultos jóvenes de raza blanca (186 mms. para hombres y 256 para mujeres). Actualmente se prefiere el pliegue subescapular que proporciona un índice mejor que el tricéptico, y mejor aún la medida del engrosamiento a distintos niveles. Es imprescindible, para que las medidas sean fiables el utilizar un calíper de presión constante.

Otros procedimientos antropométricos, como la radiografía estandarizada de partes blandas (GARN, 1975), los estudios -- con fotografías y ultrasonidos (STALLEY y cols., 1975; ASHWELL y cols., 1978) o la ecografía (ANGELINI y cols., 1980), son de interés con fines de investigación, pero de poca utilidad en la prác-

EDAD (años)	VARONES	HEMBRAS
5	12	14
6	12	15
7	13	16
8	14	17
9	15	18
10	16	20
11	17	21
12	18	22
13	18	23
14	17	23
15	16	24
16	15	25
17	14	26
18	15	27
19	15	27
20	16	28
21	17	28
22	18	28
23	18	28
24	19	28
25	20	29
26	20	29
27	21	29
28	22	29
29	22	29
30 a 50	23	30

Tabla V.- Valores máximos del engrosamiento del pliegue cutáneo a nivel del tríceps (en mms.) en las distintas edades y en ambos sexos.

tica.

2.- La medición de la densidad corporal y de dilución isotópica, proporcionan datos cuantitativos de la intensidad de la grasa. El procedimiento consiste en el pesaje del enfermo dentro y fuera del agua. Contando con instalaciones adecuadas el procedimiento es sencillo, pero logicamente tampoco es de utilidad en la práctica habitual.

3.- Las técnicas de dilución, en las que bien usando -- una sustancia liposoluble como el ciclopropano, utilizando un isótopo como el K-40, o bien midiendo el agua corporal en relación a la distribución del agua titriada, proporcionan junto con la medida de la densidad corporal, los datos más exactos de la intensidad de la grasa del cuerpo, pero son procedimientos solo usados -- con fines de investigación.

Resumiendo, podemos decir que, aunque no proporcionen datos exactos, la talla y el peso, son suficientes habitualmente para establecer la existencia de obesidad, con las salvedades ya dichas.

Al hacer el diagnóstico de obesidad nos interesa saber el grado de la misma, pudiendo dividir a los obesos en cuatro -- grupos, según se aprecia en la figura 20. Esto nos puede servir además para indicarnos la conducta terapéutica a seguir, pues no es lo mismo, logicamente, el tratamiento de un enfermo con un -- discreto sobrepeso, que el de otro que tiene una obesidad extrema, aunque en ambos casos tengamos que intentar conseguir un balance energético negativo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.-

Pocos son los procesos que inducen a confusión con la obesidad. Lo más interesante de ellos, es que la obesidad es en estos casos secundaria a otros trastornos, que debemos tener --

DISCRETA	<10 por 100
MODERADA	del 11 al 25 por 100
INTENSA	del 26 al 50 por 100
EXTREMA	>51 por 100

Fig.20.- Clasificación de las obesidades, según el sobrepeso.

siempre en cuenta, para poder hacer un tratamiento etiológico - adecuado. Entre ellos tenemos:

A.- TRASTORNOS GENÉTICOS.- Hay que recordar:

1.- Síndrome de Prader Willi.- Se caracteriza por obesidad, talla corta, aunque superior a lo que se suele encontrar en los enanismos hipofisarios, hipogonadismo muy verosilmente de origen alto, retraso mental, hipotonía muscular y diabetes mellitus.

2.- Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Rozabal.- Es un trastorno heredodegenerativo, cuya transmisión es autosómica recesiva, en el que junto a la obesidad existe retinitis pigmentaria, polidactilia, sindactilia, hipogenitalismo y retraso mental, generalmente bastante intenso. Se han descrito muchas variaciones de este síndrome, en relación con la distinta aparición de los - síntomas dichos, a los que a veces se asocia sordera, otras veces coloboma de iris, cataratas, etc.

3.- Enfermedad de Von-Gierke.- Se trata de una enfermedad por almacenamiento de glucógeno, como consecuencia de una deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, que conduce a la acumulación de grandes cantidades de glucógeno en el hígado, riñones y corazón, con el consiguiente aumento de estos órganos. Las personas afectas, tienen tendencia a la hipoglucemia en ayunas, que es el punto de partida de la obesidad.

4.- Síndrome de Morgagni.- Descrito en 1795 y también conocido como "craneopatía metabólica". Se caracteriza porque junto a la obesidad existe hiperostosis frontal interna, y a veces trastornos cerebrales o hipofisarios poco específicos. En la -- actualidad, el síndrome no es aceptado por la inmensa mayoría de los autores, como un síndrome con personalidad propia, y si le citamos es para poner de relieve la inutilidad de su diagnóstico --

que debe desterrarse. De hecho, vemos con gran frecuencia las alteraciones radiológicas de la hiperostosis frontal interna en enfermas, sin ninguna manifestación de endocrinopatía ni trastorno metabólico, y en los casos en que coincidan aconsejamos buscar la verdadera causa del trastorno metabólico o endocrinológico, y no conformarse con atribuirlo a la hiperostosis.

B.- TRASTORNOS HIPOTALAMICOS.-

Fundamentalmente tumores o lesiones inflamatorias. En estos casos, verdaderamente excepcionales, existe junto a la obesidad, la sintomatología propia de un tumor de esa localización, con el síndrome de hipertensión intracraneal (cefaleas, raquialgia, alteraciones visuales secundarias al edema de papila, etc.); alteraciones endocrinas (amenorrea, impotencia, insuficiencia adrenal y/o tiroidea, diabetes insípida, etc.) y alteraciones neurológicas (somnolencia, trastornos de la conducta, convulsiones, etc.).

Queremos también llamar la atención sobre el abuso del diagnóstico de síndrome de Frohlich, que debe reservarse exclusivamente, para aquellos casos de obesidad e hipogenitalismo secundarios a un tumor hipotalámico, y que desgraciadamente se sigue utilizando con harta frecuencia para muchos niños obesos, con escaso desarrollo de los genitales externos en edad prepuberal. En principio, el desarrollo de los genitales externos antes de la -- pubertad no tiene gran valor, pero además ocurre con gran frecuencia que esos muchachos tienen unos testículos en ascensor y no -- una criptorquidia, como por una falsa maniobra exploratoria se -- les dice, y junto a ello un desarrollo normal del pene para su -- edad, que por estar parcialmente enterrado en la grasa suprapúbli ca, parece mucho más pequeño.

C.- ENDOCRINOPATIAS.- Los tres procesos endocrinológicos que más frecuentemente se asocian a obesidad, son:

1.- Síndrome de Cushing.- Bien sea secundario a una lesión hipotálamohipofisaria (hiperplasia suprarrenal bilateral), o a lesión primaria de las suprarrenales (adenoma o carcinoma), la obesidad que estos enfermos presentan es distinta de la habitual. Se caracteriza en principio por ser moderada, de forma que en muchas ocasiones no es tal siquiera, y el peso del cuerpo está en límites normales. Además los acúmulos grasos se localizan en el tronco, quedando las extremidades proporcionalmente delgadas. Hay junto a ello acúmulo graso en dorso del cuello, rubicundez facial, estrías rojo-vinosas, etc., que aclaran el diagnóstico, si bien - en muchas ocasiones es preciso recurrir a las determinaciones hormonales, sobre todo en jóvenes, más en mujeres en la época de la pubertad, en las que el crecimiento rápido de las mamas, les hace aparecer estrías similares a las del Cushing en las mamas, y a veces en la raíz de los miembros.

2.- Hipofunción tiroidea.- Pocas veces se presta a confusión, ya que los síntomas del hipotiroidismo una vez establecido (que es cuando puede influir por sí mismo en la aparición de la obesidad) son tan llamativos que el diagnóstico es obvio. El aspecto empastado de la cara, aspereza de la piel, la bradipsiquia la bradicardia, el estreñimiento, etc., son suficientemente expresivos como para no plantear problemas de diagnóstico diferencial. En los hipotiroidismos infantiles, el retraso importante del crecimiento y el retraso mental son manifiestos.

3.- Hiperinsulinismos.- Los tumores pancreáticos de las células beta, producen cuadros de obesidad como consecuencia de la ingesta excesiva de alimentos, para vencer la hipoglucemia. -- Los síntomas de ésta, aclaran el diagnóstico, o al menos ponen en la pista, para recurrir a las exploraciones pertinentes (prueba del ayuno prolongado más esfuerzo físico, de la tolbutamida, glucagón, etc., junto a las exploraciones radiológicas en busca de la localización del tumor, y por descontado la reiteración de glucemias basales).

VII-TRATAMIENTO

VII.- TRATAMIENTO

La base para el tratamiento de la obesidad es la creación de un balance energético negativo, para lo que contamos con diversas posibilidades según se puede apreciar en la figura 21, debiéndose individualizar en cada caso para usar el procedimiento que nos parezca más adecuado.

No vamos a hacer un estudio de cada una de las posibilidades terapéuticas antes indicadas, existiendo en la bibliografía amplias revisiones (PATO y col., 1977; Int. J. Obesity, vol.2 n°2, 1978) aunque si daremos algunos detalles del tratamiento de la obesidad por el ayuno absoluto, pues es el tema de nuestro trabajo.

Desde hace muchos años se venía usando en el tratamiento de la obesidad el mantener al enfermo un día a la semana a dieta absoluta, en unas ocasiones acompañando a un régimen hipocalórico durante el resto de la semana; y otras veces, de forma absolutamente ilógica, permitiendo el resto de los días un régimen sin limitaciones. También estuvo muy de moda, en lugar del día de ayuno absoluto, un día tomando sólo fruta y en cantidad limitada a la semana. Estos procedimientos cada vez van siendo menos usados, y en la actualidad, salvo excepciones, no se utilizan.

En 1959, BLOMM introduce el tratamiento con dieta de -- agua de forma prolongada, que ha alcanzado gran difusión. Mientras algunos autores aconsejan no prolongarlo más de tres días, otros como DRENICK y cols. (1964) y THOMSON y cols. (1966) lo mantienen durante meses, aunque la mayoría suele quedarse en un término medio, con períodos de ayuno que oscilan generalmente entre 14 y 45 días, dependiendo lógicamente de la urgencia de la pérdida de peso y de la intensidad de la obesidad. No hay que olvidar que este proceder terapéutico debe ser considerado como ya indicaba su preconizador como "una introducción al tratamiento de la obesidad", es --

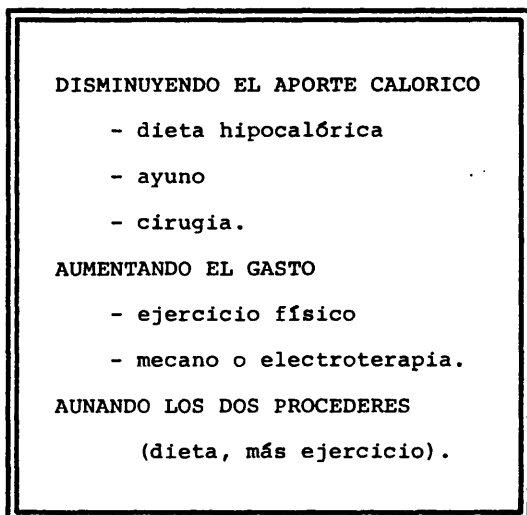


Fig.21.- Posibilidades terapéuticas en la obesidad.

decir, que estos enfermos a los que se somete a dieta hídrica, - van posteriormente que tener que hacer una dieta hipocalórica de forma prolongada con el objetivo de seguir perdiendo peso.

Muchos son los inconvenientes que se le han puesto a la dieta hídrica. De ellos extractamos los más importantes:

1,- Su costo, ya que es necesaria la hospitalización del enfermo durante todo el tiempo que se mantenga la dieta.

2,- Falta de resultado a largo plazo. En este sentido, DUNCAN y BLOMM (1972), que son los autores con más experiencia con este tipo de terapia, publicaron los resultados después de más de 10 años, observando que al cabo de cierto tiempo un buen número de enfermos han recuperado el peso perdido.

3,- Producir grandes dispendios proteicos (BENOIT y cols., 1965).

4,- El haber surgido durante la dieta de agua algunos casos de complicaciones importantes. Así están citados el caso de un diabético que falleció de una acidosis láctica (CUBERLEY y cols., 1965); la muerte en insuficiencia renal de un enfermo, -- ¡pero tenía una glomerulonefritis!, y el desencadenamiento de -- una porfiria durante el tratamiento (KNUDSEN y cols., 1967). Pero la muerte más inquietante y que ha tenido una amplia repercusión en la literatura, fué la de una joven que murió en la fase de realimentación, al parecer de una lesión miocárdica (no está claro), pero la realidad es que en este caso la indicación de -- dieta hídrica era totalmente desaconsejable, ya que la enferma -- la continuó hasta conseguir incluso un peso inferior al teórico que la correspondía (DUNCAN y cols., 1972). En verdad, ninguno -- de estos casos nos parece que debía haber sido tratado con dieta hídrica.

5,- Mala tolerancia.

Es preciso dejar bien claro desde el principio, que a este procedimiento no se le puede considerar como una forma indiscriminada de tratamiento de la obesidad, y no debe pensarse que - desplaza al tratamiento convencional de la dieta hipocalórica. -- Ahora bien, en los casos de grandes obesidades, en los que se necesita urgentemente una pérdida de peso, o en aquéllos que se -- acompañan de insuficiencias cardiorrespiratorias importantes que comprometen la vida del enfermo, la dieta de agua puede ser un -- procedimiento eficaz para conseguir una pérdida rápida de peso, - que beneficiará obviamente al enfermo, que más tarde no cabe duda de que tendrá que continuar haciendo un régimen hipocalórico.

Recientemente se preconiza el uso de dietas fórmula con un contenido calórico de 300 a 320 calorías (HOWARD y cols., 1978; LAMBERTS y cols., 1979; WALES, 1980; STOKHOLM y cols., 1980; etc.), con lo que se consiguen muy buenas pérdidas de peso, se mejora la tolerancia y se pueden hacer en regimen ambulatorio.

130

VIII- APORTACION PERSONAL

a) Material y métodos

MATERIAL Y METODOS

I.- MATERIAL.-

Los vamos a dividir en tres grupos, pues aunque todos los enfermos tenían el común denominador de ser grandes obesos, o bien han sido sometidos a tratamiento con dieta hídrica durante periodos distintos de tiempo, o se les han realizado estudios analíticos diferentes.

A.- GRUPO I.-

Esta constituido por 58 enfermos, de los que 52 son - hembras y 6 varones, con edades comprendidas entre los 18 y 57 años (\bar{x} = 31,8; $E\bar{x}$ = 2,9), que han hecho tratamiento con dieta-hídrica durante 32 días.

B.- GRUPO II.-

Incluye a 74 enfermos de los que 63 son hembras y 11 varones, con edades comprendidas entre los 17 y 60 años (\bar{x} = 32,5; $E\bar{x}$ = 2,8), en los que el ayuno se ha mantenido durante 14 días.

C.- GRUPO III.-

Engloba a 18 enfermas, todas hembras, de edades entre 20 y 51 años (\bar{x} = 31,3; $E\bar{x}$ = 3,0), que igual que el grupo anterior han hecho dieta hídrica durante 14 días, pero a las que además del protocolo de estudio hecho a la totalidad de los enfermos de los grupos I y II, se les han realizado una serie de determinaciones hormonales, según se indica más tarde.

A cada grupo le hemos dividido además en dos subgrupos (a y b), según tuvieran un sobrepeso superior al 100% del

peso ideal, o no llegarán a estas cifras, para valoración de alguno de los parámetros estudiados en relación con el sobrepeso inicial.

A todos los enfermos antes de comenzar la dieta de agua, se les hace una historia y exploración clínica detalladas, con el propósito de conocer la posible existencia de alguna enfermedad concomitante que la pudiera contraindicar. Se ha tenido especial cuidado en investigar la antigüedad de la obesidad, los hábitos alimentarios, los antecedentes familiares y sobre todo la existencia de síntomas o signos sugestivos de alguna endocrinopatía asociada (hipotiroidismo, hipercorticalismo, hipersinsulinismo, hipogonadismo, etc), en cuyo caso no han sido incluidos en el estudio.

Asimismo hemos eliminado del protocolo a todos los enfermos con broncopatías, cardiopatías o nefropatías graves. Los enfermos que presentaban algún signo de insuficiencia hepática, aunque fuera moderada, han sido también excluidos. Igualmente aquellos enfermos con trastornos psiquiátricos aunque no sean muy intensos, no deben ser sometidos, en nuestra opinión a esta conducta terapéutica. Tampoco hemos incluido a los diabéticos que necesitaban insulina y/o antidiabéticos orales, aunque si aquellos con diabetes subclínica o con esas curvas de glucemia patológicas que con frecuencia se encuentran en los obesos, y a lo que se conoce con el nombre de disglucosis de los obesos.

Una vez asegurados de la no existencia de contraindicación para la dieta, y antes de iniciarla, se han realizado - las siguientes determinaciones analíticas:

- Hematología (recuentos de ambas series, valor hematocrito, volúmenes corpusculares, fórmula leucocitaria y velocidad de eritrosedimentación).

- Urea
- Creatinina

- Glucemia basal. En los casos en que esta era normal pero existían datos sugestivos de diabetes (antecedentes familiares, macrosomia fetal, síntomas cardinales, hiperlipemia y/o hipercolesterinemia, etc.) se ha realizado curva de glucemia por vía oral con sobrecarga de 100 grs. de glucosa. Esta prueba que al principio realizamos de forma rutinaria a todos los enfermos, tanto al principio como al final del ayuno, la hemos limitado - después a la fase previa a la iniciación de la dieta, y solo en los casos en que concurrían algunas de las circunstancias que acabamos de decir.

- Colemia total y fraccionada
- Fosfatasa alcalina
- Transaminasas
- Colesterol
- Lípidos totales
- Triglicéridos
- Ácidos grasos libres (NEFA)
- Ácido úrico
- Ionograma (Na, Cl y K)
- Proteinograma
- Análisis elemental de orina
- Radiografía de tórax a p. y lateral
- Electrocardiograma

Además, lógicamente, todos los estudios complementarios, que sugirieran la historia y exploración de cada enfermo.

A la vista de los resultados de estas determinaciones realizadas según las técnicas habituales, los enfermos comienzan la dieta hídrica, previo control del peso, el día de la iniciación de la dieta. Cada periodo de ocho días en los del grupo I y cada siete en los de los grupos II y III se pesa al enfermo ----

en las mismas condiciones (hora, báscula, ropa, etc.) y se repite todo el estudio analítico antes dicho, salvo la cetonuria que se hace a diario y de la totalidad de la diuresis. La presencia de cetonuria durante todo el tiempo que se mantiene el ayuno, nos sirve además para saber si el enfermo está haciendo de forma rigurosa el tratamiento, pues la negativización de la misma es indicio claro, de que ha tomado algún alimento, como en algún caso hemos podido comprobar.

Durante todo el tiempo se les permite tomar, además - de agua, infusiones de te, café, manzanilla, zumos de limón -lógicamente sin adicionar leche ni azúcar- de tal forma que la ingesta de líquidos tiene que ser suficiente para producir una - diuresis superior a los 1.000 ml. La aparición de oliguria que no cede con el aumento de la ingesta de líquidos es motivo de - suspensión de la dieta.

Después de terminado el ayuno, permanecen ingresados unos días más, durante los que se hacen los últimos controles - analíticos, incluyendo radiografía a.p. y lateral de torax y - electrocardiograma, (que solo se realizan al principio y al final del tratamiento) y se inicia la realimentación del enfermo, con una dieta hipocalórica que contiene entre 800 y 900 calorías.

A los enfermos del grupo III se les ha hecho además un estudio hormonal, según el siguiente protocolo.

DIA 1.- A las 23 horas, se hace toma de sangre para - determinación de cortisol y ACTH.

DIA 2.- A las 9 horas toma de sangre para determina-- ción de cortisol y ACTH basales. Al tiempo se toma sangre para GH y glucosa, inyectándose a continuación insulina normal por - vía intravenosa a dosis de 0,1 U.I./kg. de peso de la enferma,-

con tomas de sangre a los 30 y 45 minutos para determinación de ACTH y a los 30, 45 y 60 minutos para determinar GH y glucosa.

DIA 3.- A las 9 horas toma de sangre para determinar T-3; T-4; TSH y PRL basales. A continuación se inyectan 300 mcg de TRH por vía intravenosa y se hacen tomas de sangre a los 5 y 15 minutos para PRL y a los 15 y 30 minutos para TSH.

A las 17 horas se toma sangre para ACTH y a continuación se inyecta una ampolla de 10 U. de lisina-8-vasopresina por vía intramuscular en región deltoidea, haciéndose extracciones de sangre a los 15 y 30 minutos para determinación de ACTH.

DIA 4.- A las 9 horas toma de sangre para basal de cortisol y a continuación se inyecta una ampolla de 0,25 mgrs. de 1-24 corticotrofina (Nuvacthen) por vía intravenosa, haciéndose tomas de sangre a los 60 y 120 minutos para determinación de cortisol.

Tras los 14 días de ayuno se vuelven a repetir las mismas determinaciones antes indicadas, y con la misma secuencia, siguiendo durante los tres días -que dura el estudio hormonal- a dieta hídrica. Posteriormente se pasa a la fase de realimentación, según indicamos antes para la totalidad de los enfermos.

Los tiempos a los que se han hecho las extracciones para los distintos estímulos, son aquellos con los que en nuestra experiencia -contrastada con datos de la literatura- se obtienen las respuestas máximas, y que utilizamos habitualmente, después de una amplia primera fase en la que hacíamos muchas más determinaciones en distintos tiempos, para cada estímulo.

No hemos hecho estudio de la función gonadal en nuestras enfermas, porque al hacer ayuno durante 14 días, los resul

tados que hubieramos obtenido de la determinación de gonadotrofinas, estrogénos, etc., hubieran sido imposibles de valorar. Si hacíamos coincidir el inicio de la dieta con la fase folicular, o con el sangrado menstrual, la terminación iba a ser en plena fase luteal, o en los alrededores de la ovulación, y viceversa. Puesto que sabemos que todas las hormonas gonadales tienen una secuencia cíclica, con grandes variaciones a lo largo del ciclo menstrual, no hubieramos podido establecer comparaciones entre los resultados obtenidos.

II.- MÉTODOS.-

Las métodos empleadas para la determinación de las distintas hormonas han sido las siguientes:

A.- DETERMINACION DE T-3.-

Fue cuantificada mediante RIA utilizando un kit comercial (Abbott Laboratories). El antisuero suministrado en este kit se obtiene de conejos inmunizados frente a un conjugado de T-3 con albumina de bovino. El trazador utilizado es T-3 I-125 y la reacción antígeno-anticuerpo se realiza en presencia de ácido 8-anilino-1-naftolensulfónico añadido al medio de incubación a efectos de conseguir liberar la T-3 de su unión a proteínas sericas, particularmente de la thyronine binding globulin (TBG). La separación de fracciones de T-3 libre y unida al antisuero - se consigue mediante polietilenglicol. Utilizando este sistema el grado de reacción cruzada de T-4 es de 0,08% y de T-3 de 0,005%.

La sensibilidad de la técnica es de 10 ng/100 ml. y los coeficientes de variación intra e interensayo son de 5,9 y de 9% respectivamente a nivel de 140 ng/100 ml. El rango de valores normales en sujetos eutiroides es de 80 a 180 ng/100 ml.

B.- DETERMINACION DE T-4.-

Fue cuantificada mediante RIA utilizando un kit co--

mercial (Abbott Laboratories). El antisuero suministrado en este kit se obtiene en conejos inmunizados frente a un conjugado de tiroxina con albumina de bovino. El trazador utilizado es T-4 I-125 y la reacción antígeno-anticuerpo se realiza en presencia de ácido 8-anilino-1-naftolensulfónico añadido al medio de incubación a efectos de liberar a la T-4 de su unión a proteínas séricas específicas. (TBG). La separación de fracciones de T-4 libre y unida al anticuerpo se consigue mediante precipitación de la fracción unida con polietilenglicol.

El porcentaje de reacción cruzada de T-3 y rT-3 en este sistema es prácticamente negligible. La sensibilidad de la técnica es de 1 mcg/100 ml. y los coeficientes de variación intra e interensayo son de 3,1 y de 2,5% respectivamente a nivel de 6,8 mcg/100 ml. El rango normal en sujetos eutiroideos sanos es de 4,5 a 14 mcg/100 ml.

C.- DETERMINACION DE TSH.-

Fue cuantificada mediante RIA utilizando un kit comercial (Abbott Laboratories). El antisuero anti-TSH suministrado en este kit, es obtenido de conejo y muestra ser altamente específico para TSH. El trazador utilizado es TSH-125 y la separación de las fracciones libres y ligadas al anticuerpo se consigue con polietilenglicol. Utilizando este sistema, las pruebas de reacción cruzada con otras glicoproteínas estructural e inmunológicamente relacionadas con la TSH, revelan que solo la LH (hormona luteinizante), a nivel de 200 mUI/ml, tiene una relación cruzada relativamente significativa, de 4,6%. La FSH (hormona foliculoestimulante) a nivel de 100 mUI/ml y HCG (gonadotropina coriónica humana) a nivel de 500 mUI/ml tienen reacciones cruzadas de 0,02% y 0,01% respectivamente.

La sensibilidad de la técnica es de 0,3 ng/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo son 7,8% y 13,5% res-

pectivamente.

El rango normal en sujetos eutiroideos es inferior a los 150 ng/100 ml., superponiéndose a veces, los valores de los sujetos normales con los de los enfermos hipertiroideos, diferenciándose ambos grupos por la falta de respuesta de la TSH al estímulo con TRH en los hipertiroideos.

D.- DETERMINACION DE PRL.-

Fué cuantificada mediante RIA utilizando un kit comercial (Abbott Laboratories). El antisuero antiprolactina suministrado en este kit es obtenido en el conejo. El radionuclido utilizado es I-125 y en las especificaciones técnicas se indica que 1 mgr. de la prolactina standard suministrada en el kit equivale a 21,5 UI del standard n° 71/222 y a 17,2 UI del standard 75/504 ambos del Medical Research Council (MRC) de la Organización Mundial de la Salud.

La separación de las fracciones libre y ligada al anticuerpo se consigue mediante inmunoprecipitación específica con anti-IgG de conejo obtenido en cobra (2° anticuerpo).

La especificidad del ensayo utilizado es adecuada, siendo negligible el grado de reacción cruzada de HCG, FSH, LH y TSH frente a la prolactina para unirse al anticuerpo.

La sensibilidad de la técnica es de 2,3 ng/ml. y los coeficientes de variación intra e interensayo son de 5,2% y 6,5% respectivamente.

El rango de valores normales en hembras oscila entre 5 y 15 ng/ml. si bien valores entre 15 y 20 ng/ml. no son muy significativos de hiperprolactinemia.

E.- DETERMINACION DE CORTISOL.-

Las medidas de las concentraciones de cortisol plasmático se realizaron mediante un RIA convencional, utilizando antisuero anti-cortisol obtenido en conejos inmunizados con cortisol-21-hemisuccinato-BSA, adquirido a Diagnostics Biochem. Canada Inc. (London, Ontario y Canada). El trazador utilizado en el ensayo es cortisol 1, 2, 6, 7-H³ (Radiochemical Center Amersham, Inglaterra) de alta actividad específica (110 Ci/mmol). La separación de fracciones libre y unida al anticuerpo se realiza mediante hidroxapatita.

El ensayo permite detectar niveles de cortisol de 1,9 mcg/100 ml. utilizando 50 µl de suero o plasma para la determinación. La sensibilidad de la curva standard (definida como la masa de cortisol capaz de conseguir una caída del binding igual a dos veces la D.S. del punto "cero"), es de 30 pg.

Pruebas de reacciones cruzadas se realizaron frente a progesterona, 17-OH-progesterona, corticosterona, 11-deoxicortisol, DOC, cortisona, testosterona y estradiol. El 11-deoxicortisol y la corticosterona, 17-OH-progesterona, y cortisona mostraron reacciones cruzadas de 11%, 6%, 2,5% y 3,5% respectivamente, considerando la unión del cortisol como 100%. El porcentaje de reacción cruzada con cada uno de los restantes esteroides utilizados en el estudio fue 0,1%. Dado que las concentraciones plasmáticas de los 4 esteroides mencionados es sensiblemente más baja que las concentraciones de cortisol, la especificidad de la técnica se considera adecuada.

La precisión fue valorada mediante cuantificación de replicados de un pool de plasma en el mismo ensayo y en varios ensayos sucesivos. El coeficiente de variación intraensayo es de 4,9% a nivel de 7,7 mcg/100 ml. y de 3,9% a nivel de 25,0mcg/100 ml. (n = 12). El coeficiente de variación interensayo es de

5,8% y de 4,7% a niveles de 7,7 y 25,0 mcg/100 ml. respectivamente (n° 10).

Los niveles basales de cortisol (9 horas) obtenidos en un grupo de 26 sujetos sanos, oscilan entre 7 y 22 mcg/100 ml. La respuesta a los 60 y 120 minutos de la administración intravenosa rápida de 0,25 mgrs. de 1-24- β -ACTH sintético (Nuvacthen), es considerada normal cuando se obtiene una respuesta que oscila entre un incremento ≥ 7 mcg/100 ml. sobre la cifra basal y un valor máximo de 45 mcg/100 ml. A las 23 horas, los niveles de cortisol plasmático son normalmente inferiores a 7 mcg/100 ml. con una caída $\geq 60\%$ de la cifra de las 9 horas.

F.- DETERMINACION DE ACTH.

Fue cuantificada mediante RIA utilizando el kit comercial de Cis-Cea-Sorin. Las muestras de sangre son recogidas con EDTA, inmediatamente centrifugadas a 2-4° C y el plasma separado y conservado a - 20° hasta el momento de ser procesado.

El antisuero anti-ACTH suministrado en este kit es obtenido en el conejo frente a un complejo ACTH porcina-albumina de bovino. El trazador utilizado es ACTH porcina marcada con 125 I-125 y como standard hormona humana (1-39).

La correspondencia de ese standard (CIS) con la preparación de referencia, 74/555 del MCR es: 1 pg MCR = $3,0 \pm 0,3$ pg CIS.

La separación de las fracciones libre y ligada al anti suero se consigue mediante absorción de la libre con carbón activado (NORIT).

Especificidad: el porcentaje de reacción cruzada de algunos péptidos química y/o estructuralmente relacionados con la

ACTH humana, es el siguiente:

ACTH (1-39) humana - - - -	100%
β -1-24-ACTH sintético - - -	100%
Fragmento 1-16 - - - - -	3%
Fragmento 11-24 - - - - -	1,5%
Fragmento 25-39 - - - - -	Negligible
β -endorfina - - - - -	1,0%
γ -LPH - - - - -	0,3%
β -LPH - - - - -	Negligible
α -MSH - - - - -	Negligible
β -MSH - - - - -	Negligible

La sensibilidad de la técnica es de 10 pg/ml. El coeficiente de variación intraensayo es de 16% y de 9% a nivel de 19 y 85 pg/ml. El coeficiente de variación interensayo es de 25 y 22% a niveles de 20 y 90 pg/ml. respectivamente.

El rango de valores normales es de 25 a 75 pg/ml. en las determinaciones hechas por la mañana (9 horas) e inferiores a 15 pg/ml. por la noche (23 horas).

G.- DETERMINACION DE HGH.-

Fue cuantificada mediante RIA utilizando un kit comercial (Cis-Cea-Sorin). El antisuero anti-HGH suministrado en este kit es obtenido en cobaya y muestra ser altamente específico para HGH. El trazador utilizado es HGH-I-125 y la separación de fracciones libre y ligada al antisuero se consigue mediante inmunoprecipitación específica de la fracción ligada con anti-IgG de cobaya obtenido en conejo. Utilizando este sistema las pruebas de reacción cruzada frente a hormonas proteicas circulantes de estructura similar, mostraron que la posible interferencia de FSH, LH, TSH, HCG y HPL es practicamente negligible. La prolactina tiene una reacción cruzada de 0,002% en este sistema.

La sensibilidad de la técnica es de 0,1 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo es de 13,8% a nivel de 1,8 ng/ml y de 8,5% a nivel de 18,0 ng/ml. El coeficiente de variación interensayo es de 17,5% a nivel de 2,0 ng/ml y de 12,3% a nivel de 16,5% ng/ml.

Los valores normales en condiciones basales oscilan entre 0 y 5 ng/ml. y tras el estímulo con la hipoglucemia insulínica se debe obtener un incremento superior a 8 ng/ml. con respecto a la basal.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS

Los métodos estadísticos utilizados al analizar los resultados obtenidos en las distintas pruebas han sido métodos convencionales, salvo quizás, el empleo, cuando las circunstancias lo aconsejaban, de algún test no paramétrico. Estos métodos se emplearon para estudiar la posible existencia de diferencias entre varios grupos, entre dos muestras, y para averiguar la posible dependencia entre variables (VIEDMA, 1972 y SIEGEL, 1972). Fueron utilizados tal y como se describen a continuación.

A.- ANÁLISIS DE VARIANZA: PRUEBA "F" DE FISHER.-

Cuando se compararon entre sí más de dos muestras y como paso previo a la utilización de la prueba "t" de Student, se utilizó la prueba "F" de Fisher, en el supuesto de que se dieran las condiciones previas a la misma como son: parámetros representados por una variable cuantitativa, cuando las muestras son tomadas aleatoriamente, de poblaciones distribuidas "normalmente".

B.- COMPARACION DE DOS MUESTRAS: PRUEBA "t" DE STUDENT.-

Para comparar entre sí dos muestras obtenidas aleatoriamente de dos poblaciones distintas, cuando el parámetro podía ser representado por una variable cuantitativa se utilizó el método de comparación de medias por la prueba "t" de Student. Se verificaron las hipótesis previas necesarias para la aplicación de la prueba y en caso de duda, se optó por la utilización de una prueba no paramétrica.

C.- COMPARACION DE DOS MUESTRAS: TEST DE WILCOXON.-

Cuando unos mismos sujetos fueron estudiados en dos condiciones distintas, y debido al corto número de casos no fué posible asumir las hipótesis previas necesarias para la utilización correcta de la "t" de Student (estudio estadístico de la diferencia de medias frente a cero), se aplicó la prueba de Wilcoxon, que como es sabido, no requiere como hipótesis previa, la normalidad de la población de origen, ni que el parámetro medido tenga que estar representado por una variable cuantitativa.

D.- COMPARACION DE DOS MUESTRAS: PRUEBA U DE MANN-WHITNEY.-

De la misma forma que en el caso anterior, pero cuando se trataba de comparar entre sí dos muestras obtenidas de poblaciones distintas, es decir, formadas por distintos individuos, se utilizó como prueba alternativa a la "t" de Student la prueba U de Mann-Whitney, cuya potencia-eficiencia, es la mayor de todas las pruebas alternativas no paramétricas.

E.- COMPARACION DE DOS MUESTRAS PRUEBA χ^2 DE PEARSON.-

Cuando los resultados fueron expresados en tantos por ciento, es decir, como frecuencia de un hallazgo, se utilizó para la comparación entre dos muestras la prueba χ^2 de Pearson,

verificándose previamente la aleatoriedad en el proceso de muestreo y la independencia entre poblaciones.

F.- ESTUDIO DE POSIBLES DEPENDENCIAS.-

En ocasiones se han estudiado relaciones entre distintas variables para buscar interdependencias entre ellas (presumiendo o no posibles relaciones de causa a efecto). Siempre hemos buscado si existía una relación lineal, utilizando el estudio de las rectas de regresión obtenidas por el método de los mínimos cuadrados. Después de obtener estas rectas de regresión se ha evaluado el grado de significación de los coeficientes de correlación por los métodos habituales suponiendo la verificación de las hipótesis necesarias.

14

VIII-APORTACION PERSONAL

b) Resultados e Interpretación.

RESULTADOS E INTERPRETACION

Con el proposito de no incurrir en repeticiones innecesarias y facilitar la comprensión del estudio, vamos a analizar conjuntamente los resultados obtenidos y la interpretación de los mismos.

Tal y como indicabamos en el apartado de material y métodos, dividiremos el total de los casos en tres grupos, con arreglo a los criterios allí expuestos.

GRUPO I.-

En la tabla VI, se aprecian los datos medios de este grupo, siendo en ellos la PERDIDA DE PESO de 16,570 kg. lo que supone un poco más de 500 grs. diarios, y una pérdida de sobrepeso de 29,7%, a pesar de lo cual y puesto que se trataba de -- grandes obesos, queda en ellos un sobrepeso importante (68,6%). Estos resultados coinciden con lo habitualmente descrito en la literatura (MC CUIISH y cols., 1968; MUNRO y cols., 1970; ROTH y cols., 1970; SWANSON y cols., 1970; LAUBE y cols., 1972; INNES y cols., 1974; WECHSLER y cols., 1977; NEWMARK y cols., 1979; SCHMULLING y cols., 1980; CORMILLOT y cols., 1980).

En la figura 22, se aprecian las variaciones del SO--BREPESO en periodos de ocho días, viéndose que en el primer periodo la bajada es más rápida, igual que ocurre con cualquier dieta hipocalórica, manteniéndose después la caída en valores -- que de forma progresiva aunque lenta van bajando, y así la línea que graficamente indica la caída del sobrepeso, es casi recta a partir del día 8.

En la tabla VII, se aprecian las PERDIDAS DE PESO en periodos de ocho días. Igual que acabamos de decir para el sobre

EDAD = 31,81 años (Ds = 8,99 $E\bar{x}$ = 2,40)

TALLA = 157,7 cms. (Ds = 5,45 EX = 1,45)

PESO IDEAL = 55,775 kg.

PESO REAL:

INICIAL = 110,600 kg.

FINAL = 94,030 kg.

SOBREPESO INICIAL = 98,300%

SOBREPESO FINAL = 68,600%

PERDIDA DE PESO = 16,570 kg.

PERDIDA DE SOBREPESO = 29,700%

Tabla VI.- Datos medios de 58 obesos tratados con dieta hídrica durante 32 días. (Ds = desviación standard. - EX = error de la media).

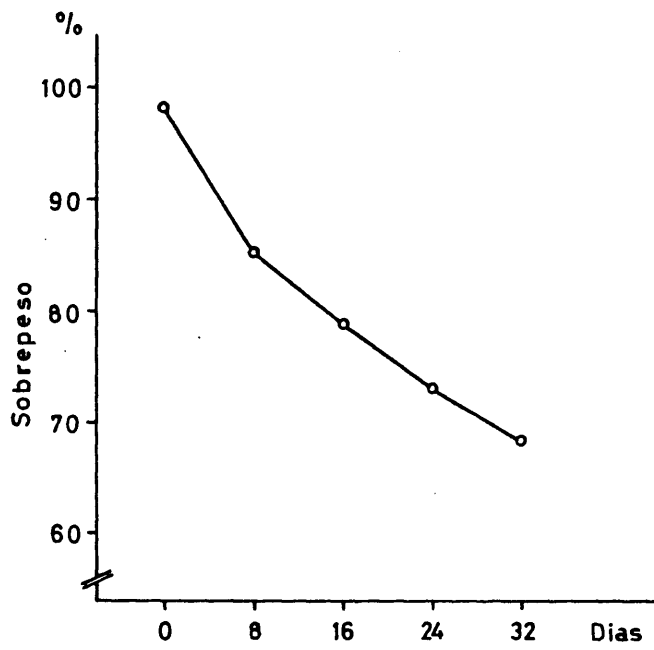


Fig.22.- Variaciones del sobrepeso en 58 enfermos tratados con dieta hídrica durante 32 días.

TIEMPO	\bar{X}	Ds	$E\bar{X}$
Día 8	6,991	2,39	0,31
Día 16	3,763	1,64	0,22
Día 24	3,154	1,11	0,16
Día 32	2,665	1,19	0,18

Tabla VII.- Pérdidas parciales de peso, en 58 enfermos tratados con dieta hídrica durante 32 días.

peso, durante los primeros días de ayuno, las pérdidas de peso son mucho mayores, siendo después menor la caída en cada periodo de ocho días, pero con variaciones que no son importantes, de -- forma que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las pérdidas en el 2°, 3° y 4° periodo, en oposición a lo que ocurre entre el primer periodo y cualquiera de los otros ($p < 0,01$). Coincide con lo habitualmente encontrado por otros y así DRENICK y cols. (1978), en 207 grandes obesos, tratados con dieta hídrica durante periodos variables encuentra unas pérdidas de 14,1; 28,6 y 41,4 kg. según ayunasen menos de 30 días, entre 30 y 60 ó más de 60 días.

Con dietas muy hipocalóricas, pero no de ayuno absoluto, se ha descrito, que a medida que se mantiene la dieta más -- tiempo, las pérdidas se van haciendo menores hasta hacerse casi nulas, lo que se intenta explicar por una adaptación del organismo, que hace descender sus necesidades metabólicas al mínimo, ante una situación de falta de aporte calórico, para lo cual altera el metabolismo normal de la T-4, hacia el metabolito menos activo ó rT-3 (T-3 reverse). Es posible que manteniendo la dieta durante periodos muy largos, pueda llegar a observarse este efecto, si -- bien cada vez se aconseja menos el mantenimiento del ayuno, durante periodos muy prolongados, ya que es cuando más aumenta la frecuencia y gravedad de las complicaciones, sin que la eficacia del tratamiento compense de estos inconvenientes. Como se indicaba en el estudio de material y métodos y veremos luego, a la vista de los resultados obtenidos, desde hace tiempo, hemos reducido los - periodos de ayuno en nuestros enfermos de 32 a 14 días.

Ahora bien, ante la falta de pérdida de peso, en un enfermo sometido a dieta hipocalórica y aún más si está a dieta hídrica, lo primero que nosotros sospechamos y que siempre hay que descartar, es que existan irregularidades en la forma de hacer el tratamiento y así hemos podido observar en algunos enfermos nuestros -que obviamente no están incluidos en el presente estudio- -

que la obligatoria e intensa cetonuria, que aparece desde el principio de la dieta hídrica y que se mantiene tanto tiempo como se prolongue esta, disminuía o desaparecía en ellos, comprobándose - tras cuidadosa vigilancia, que a pesar de estar ingresados voluntariamente y de que antes del ingreso se les ha explicado en que consiste el tratamiento, y ellos han expresado su firme propósito de colaborar, ingerían alimentos que se proporcionaban por los -- procedimientos más originales. Realmente anecdótico es el caso de una enferma joven (23 años) con un gran sobrepeso (pesaba 132 kg. para una talla de 151 cms.), que tras hacer en dos ocasiones dieta de agua durante 32 días con excelente resultado y tolerancia, nos llamó la atención que en un tercer ingreso y en el segundo período de ocho días, no solo no perdió peso, sino que recuperó algo del perdido en el período anterior y eso a pesar de seguir teniendo cetonurias intensamente positivas. Pudimos descubrir que tomaba alimentos de forma habitual y añadía acetona (que tenía con el pretexto de usarlo para quitarse el esmalte de las uñas) - al frasco de recogida de la orina.

En la figura 23, se representan graficamente las variaciones del peso en periodos de ocho días. Igual que con el sobrepeso, la línea de caída es mucho más manifiesta en el primer período, siendo luego las diferencias de pérdidas muy similares en los otros periodos.

En la figura 24, se aprecian las PERDIDAS PARCIALES Y ACUMULADAS DE PESO. Calculando la pérdida diaria en cada uno de los cuatro periodos, vemos que pierden 873,875; 470,375; 384,250 y 333,125 grs. en el 1°, 2°, 3° y 4° periodo respectivamente. La mayor pérdida inicial refleja fundamentalmente la pérdida de agua que se produce en el ajuste corporal al utilizar los depositos - grasos. Si sabemos que el glucogeno necesita casi cuatro veces su peso en agua para almacenarse, la desaparición de los depósitos - de glucogeno que se produce muy rapidamente durante el ayuno (en las primeras 48 horas) conlleva la pérdida asociada de agua y la

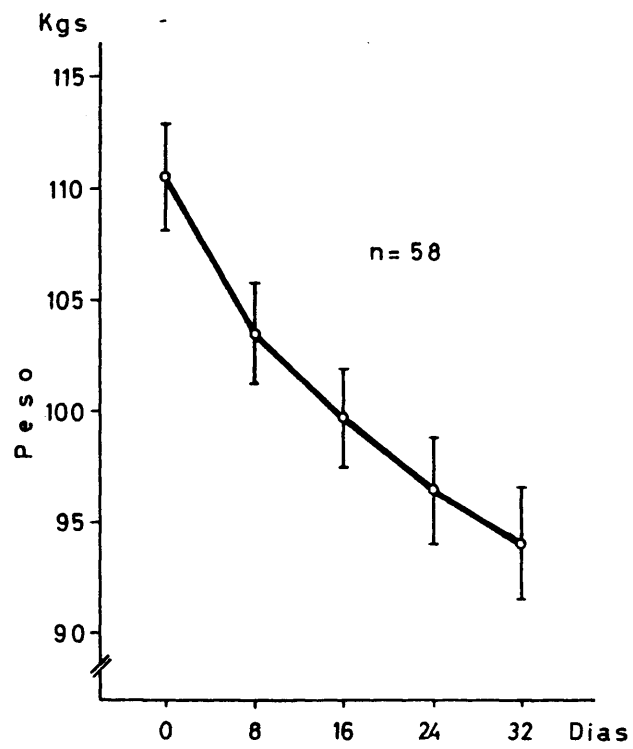


Fig.23.- Variaciones del peso en periodos de ocho días.

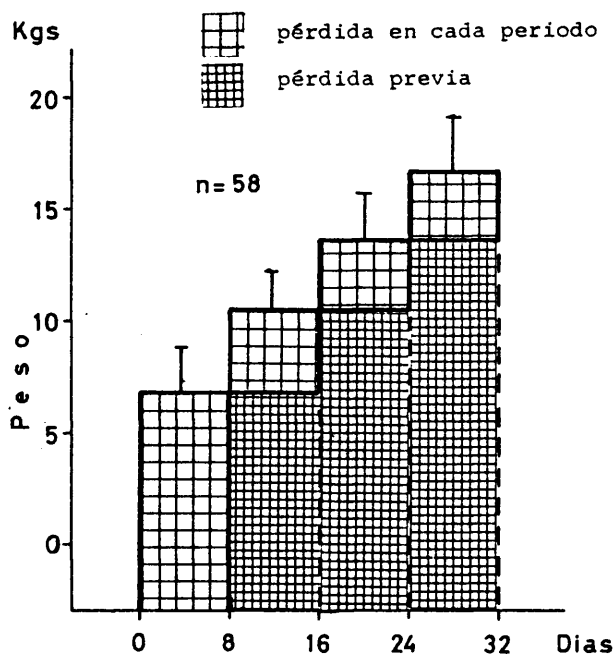


Fig.24.- Pérdidas de peso, parciales y acumuladas, en periodos de ocho días.

caída más brusca del peso. Posteriormente se produce la fase en la que la gluconeogenesis a expensas de las proteínas alcanza su cenit y pasadas las dos primeras semanas, se produce con el ayuno -como hemos observado en nuestros enfermos- una casi estabilización de las pérdidas, en niveles inferiores a los 400 grs. diarios (BRAY, 1980).

En la figura 25, se puede ver la recta de la ecuación de regresión entre las pérdida de peso y el tiempo en días, existiendo un coeficiente de correlación francamente alto ($r=0,74$) - con gran significación estadística ($p<0,01$).

Hemos podido observar (figura 26) que las variaciones en el peso son más intensas en los enfermos que tenían mayor sobrepeso. Arbitrariamente los hemos dividido en dos subgrupos, -- I-a y I-b, según tuvieran un sobrepeso superior al 100% del peso ideal o inferior a esta cifra, respectivamente, al comenzar el estudio. En los primeros la pérdida media fué de 19,410 kg en -- tanto que en el subgrupo I-b fue de 14,640 kg. con una diferencia muy significativa ($p<0,01$). Estas diferencias se producían no solo en relación con el total de la pérdida, sino también en la comparación aislada de los distintos periodos, siendo en el periodo 3° (días 17 a 24), aquel en que las diferencias eran menores entre ambos subgrupos ($p<0,05$).

Sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas entre los que tenían un sobrepeso superior al 100% e inferior al 140%, y los que tenían más del 140% de sobrepeso.

Asimismo hemos estudiado el comportamiento de la pérdida de peso, en relación con la edad de iniciación de la obesidad, dividiéndolos en tres subgrupos, según hubieran iniciado la obesidad en la infancia (antes de los 11 años), pubertad (entre 11 y 17 años) o después de esta. A pesar de estar reiteradamente descrito (KNITLÉ, 1974; KROTKIEWSKI y cols., 1977; HAGER y cols., -

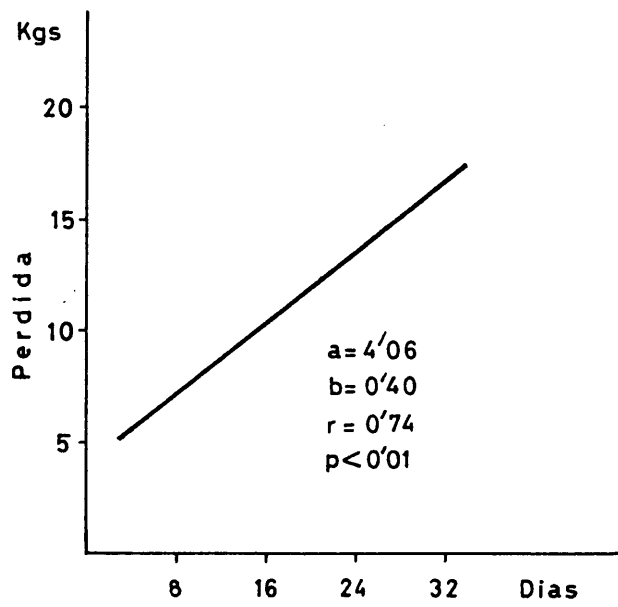


Fig.25.- Representación gráfica de la ecuación de regresión entre pérdidas de peso y tiempo en días.

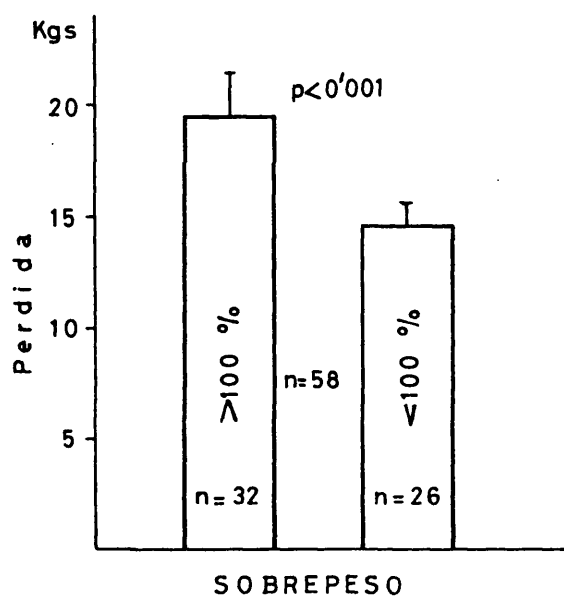


Fig.26.- Variaciones del peso en relación con la intensidad del sobrepeso inicial.

1977; DRENICK y cols., 1978; STOKHOLM y cols., 1980; BOSELLO y cols., 1978 y 1980, etc.), que los obesos que iniciaron la enfermedad en la infancia o en la pubertad son más refractarios al -- tratamiento y a pesar de que nosotros también hemos podido constatarlo con el tratamiento convencional de la obesidad (dieta hipocalórica con o sin anorexiantes y aumento de la actividad física), no ha ocurrido así en este grupo de enfermos, y las diferencias entre los diversos subgrupos no eran estadísticamente significativas ($p = 0,2$ para la relación adultos - infancia; $p = 0,5$ para adultos-pubertad; y $p = 0,7$ para pubertad-infancia).

Las diferencias de pérdidas entre los enfermos que iniciaron la enfermedad en distintas épocas de la vida, parece estar relacionada con el mayor número de células que tienen aquellos en los que apareció en edades más tempranas (infancia o adolescencia), en los que aparece la denominada obesidad hiperplásica o mixta, en oposición a los que ganaron peso en la vida adulta, en los que se produce una obesidad hipertrófica pura, por aumento exclusivo del volumen de los adipocitos. Puesto que el número de adipocitos, no disminuye con ningún tipo de dieta, para conseguir una disminución del peso a valores normales, en las obesidades hiperplásicas, habría que conseguir que el volumen celular se redujera a niveles más bajos de lo normal. Pues bien, en sujetos seleccionados al azar, adipocitos más pequeños de lo normal, solo se han encontrado en relación con ciertas enfermedades (BJÖRNTORP y cols., 1971), y en sujetos obesos hiperplásicos, solo se ha conseguido y excepcionalmente con ayuno absoluto (SJÖSTRÖM y cols 1974), pero no después de tratamientos más o menos convencionales (BJÖRNTORP y cols., 1975). Tales evidencias parecen indicar que hay procesos que tienden a mantener los adipocitos llenos hasta un cierto grado, pensándose que el tamaño de los depósitos de grasa ejerce un efecto regulador sobre el balance energético (LEPKOVSKY, 1973).

La explicación del porque en nuestros enfermos no ha -

habido diferencias en las pérdidas de los distintos subgrupos, - está claramente relacionado con el gran sobrepeso inicial de todos ellos, que ha hecho que a pesar de las pérdidas, al terminar la dieta, persista en ellos un gran sobrepeso (68,6%), con aumento no solo del número de adipocitos en los presuntamente hipercoleculares, sino también del volumen. Para poder apreciar este efecto, habría que mantener el tratamiento hasta aproximarse al peso ideal, lo que nunca debe intentarse con dieta hídrica.

En la tabla VIII, y figura 27, se aprecian las modificaciones que experimenta el COLESTEROL durante el ayuno. Hay una importante disminución a lo largo del tratamiento, si bien esta es fundamentalmente a expensas de la bajada que se produce en -- los primeros 16 días (de 232,6 a 184,7 mgrs/100 ml) con una gran significación estadística ($p < 0,01$). Entre los días 16 y 24 no solo no desciende, sino que hay una pequeña subida, sin significación estadística, para en el último periodo volver a descender a niveles algo más bajos que los del día 16. Estas modificaciones se aprecian tanto en el total de enfermos, como en los que inicialmente tenían valores altos y normales. Hemos establecido como límite entre normal y alto la cifra de 250 mgrs., apreciándose de forma evidente y sistemática que la caída es mucho mayor - en los que inicialmente tienen valores altos (pérdida de 101,9 mgrs.), que en los que lo tienen normal (pérdida de 31,8 mgrs), con gran significación estadística ($p < 0,01$) entre ambos grupos.

HOWARD y cols. (1978) encuentran una normalización de los niveles séricos de lípidos tras el ayuno, en enfermos hiperlipémicos, y en nuestros enfermos con niveles altos de colesterol, también ha disminuido a valores dentro del rango normal, ya al final del segundo periodo de ocho días. Similares hallazgos son descritos por muchos autores (CARMENA y cols., 1980; DUCOBU y cols., 1980).

Logicamente la caída esta en relación con la nula ingesta de calorías, que hace disminuir las disponibilidades de -

TIEMPO	T	A	N
Día 0	$\bar{x} = 232,6$ $E\bar{x} = 14,2$	$\bar{x} = 307,5$ $E\bar{x} = 17,2$	$\bar{x} = 203,0$ $E\bar{x} = 8,2$
Día 8	$\bar{x} = 208,5$ $E\bar{x} = 10,3$	$\bar{x} = 260,7$ $E\bar{x} = 18,9$	$\bar{x} = 187,4$ $E\bar{x} = 6,0$
Día 16	$\bar{x} = 184,7$ $E\bar{x} = 8,1$	$\bar{x} = 213,1$ $E\bar{x} = 16,8$	$\bar{x} = 173,3$ $E\bar{x} = 6,3$
Día 24	$\bar{x} = 188,2$ $E\bar{x} = 8,0$	$\bar{x} = 217,2$ $E\bar{x} = 17,9$	$\bar{x} = 177,8$ $E\bar{x} = 6,5$
Día 32	$\bar{x} = 182,3$ $E\bar{x} = 6,9$	$\bar{x} = 205,6$ $E\bar{x} = 13,0$	$\bar{x} = 171,2$ $E\bar{x} = 5,2$

Tabla VIII.- Variaciones del colesterol en el total de enfermos (T) y en los que inicialmente tenían valores altos (A) ó normales (N), tratados con dieta hídrica durante 32 días.

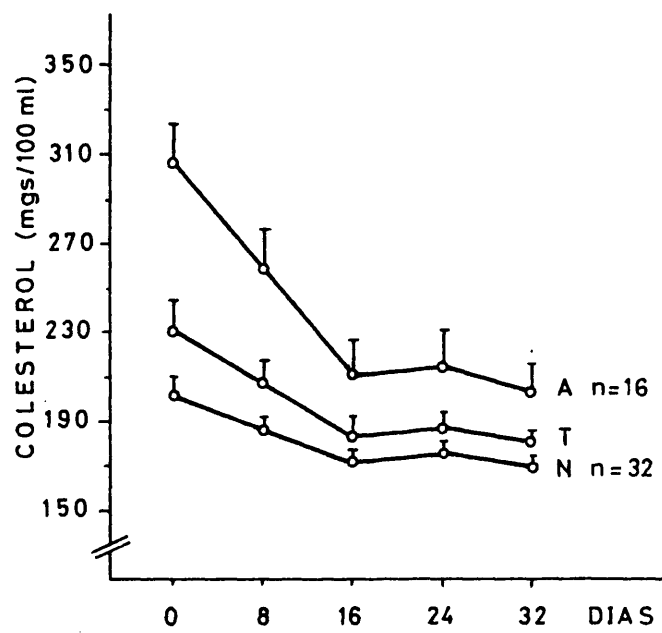


Fig.27.- Variaciones del colesterol durante la dieta hídrica, en el total de enfermos (T) y en los que inicialmente tenían niveles altos (A) o normales (N).

acetoacetil-CoA, que por la vía del beta-hidroximetil-glutaril-CoA y del ácido mevalónico da lugar a la formación de colesterol. Ningún enfermo durante el ayuno tomó medicación hipocolesterinemiante.

En la figura 28, se representa gráficamente la caída del colesterol en relación con la cifra inicial, existiendo una diferencia muy significativa ($p < 0,01$) tanto para los que inicialmente tenían valores altos, como para el total de enfermos. En los que antes de iniciar la dieta tenían niveles inferiores a los 250 mgrs. descienden de forma mucho más moderada y la significación estadística de la diferencia es menor ($p < 0,05$).

Modificaciones similares y con la misma significación y explicación han sufrido los niveles de LIPIDOS TOTALES, si bien de forma menos marcada, pues son en su mayor parte consecuencia de las modificaciones del colesterol, apreciándose en la figura 29, en la que se expone la recta de la ecuación de regresión entre ambos parámetros, que existe una correlación ($r = 0,98$) absolutamente uniforme, con una significación estadística muy alta ($p < 0,01$). Es lógica esta correlación, pues las modificaciones de los triglicéridos ni son importantes ni constantes, y la gran elevación de los NEFA, que veremos luego, influye de forma opuesta pero escasa, pues sabemos que no representan éstos más que una fracción menor del total de lípidos.

En la figura 30, se representan gráficamente las variaciones de los NEFA, apreciándose una intensa elevación de los niveles iniciales ($\bar{x} = 273$; $E\bar{x} = 36$) a los finales ($\bar{x} = 742$; $E\bar{x} = 83$), con una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,01$), siendo esto consecuencia de la intensa lipólisis que se produce con la dieta hídrica, que ocasiona grandes elevaciones de glicerol, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres. Ya al final del primer periodo de ocho días, se manifiesta esta diferencia ($p < 0,01$), y se mantiene durante tanto tiempo como se prolongue el tratamiento.

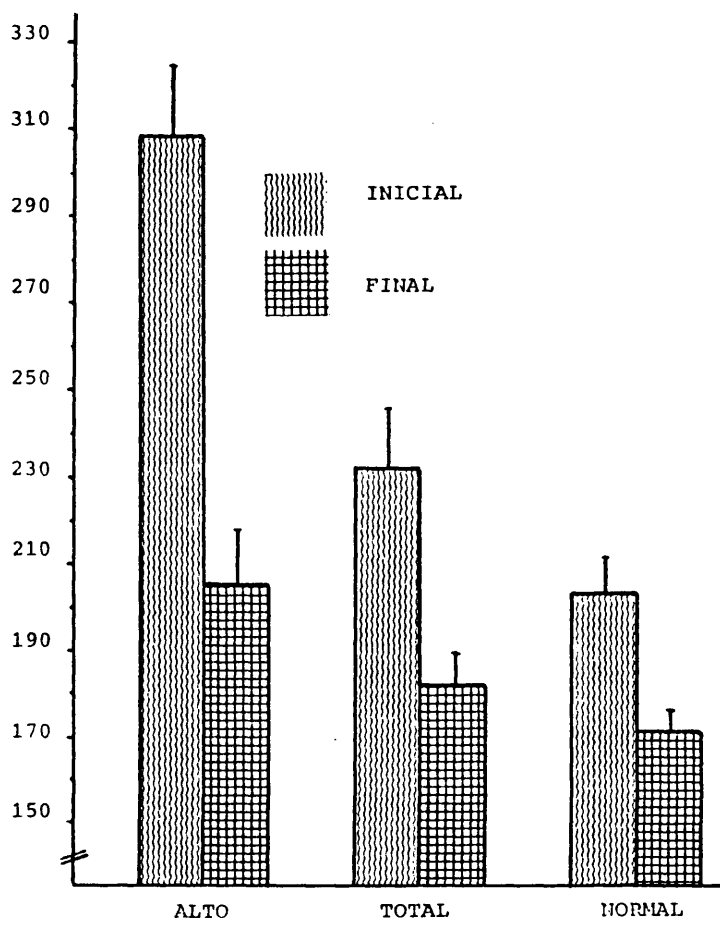


Fig.28.- Representación gráfica de las modificaciones del colesterol en relación con la cifra inicial alta (A) o normal (N) y en el total de enfermos (T).

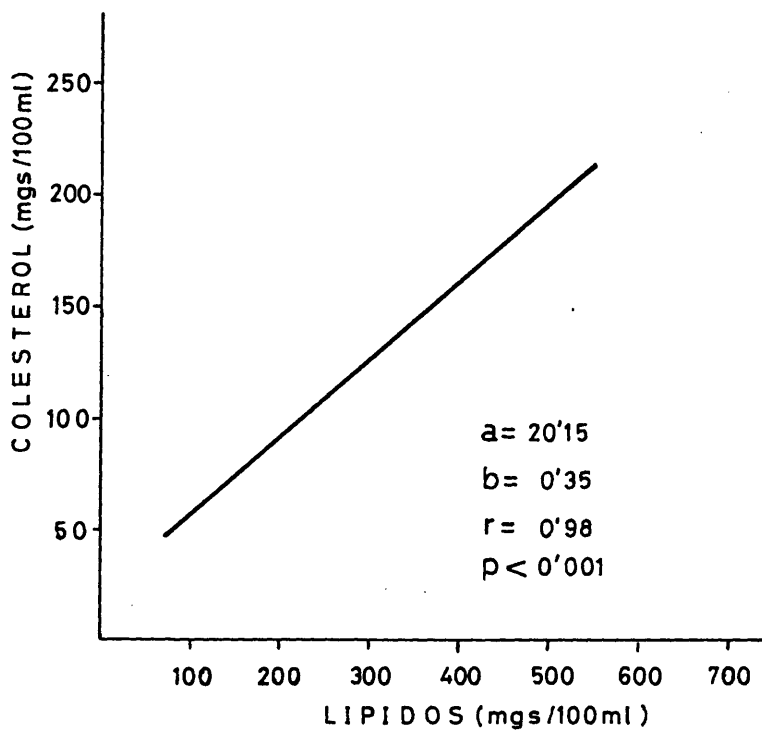


Fig.29.- Representación gráfica de la ecuación de regresión entre lípidos totales y colesterol.

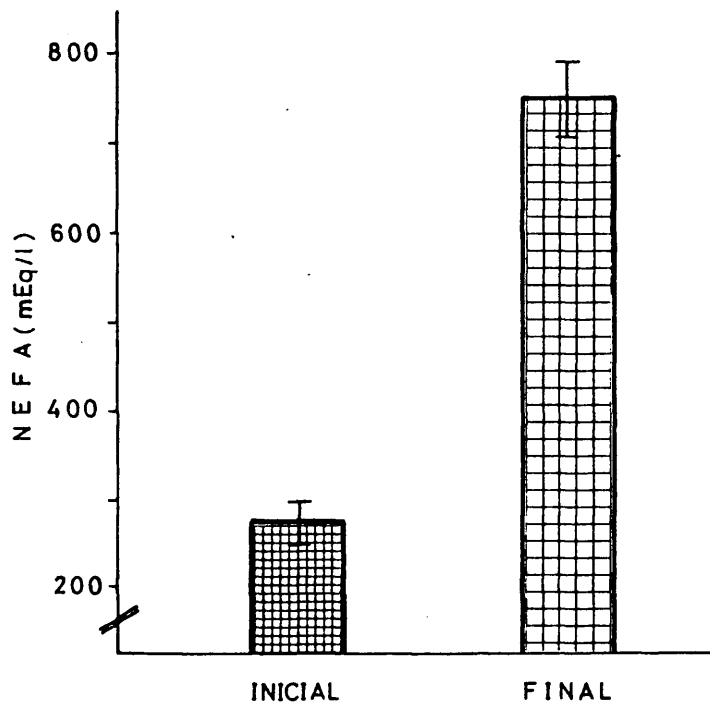


Fig.30.- Variaciones de los NEFA durante la dieta hídrica.

Igualmente y como está repetidamente descrito, desde los primeros trabajos aparecidos de tratamiento de obesidad por el ayuno, hemos visto una intensa elevación del ACIDO URICO (figura 31). Esta es producida en parte por el aumento del catabolismo de las nucleoproteínas, que hace aumentar el substrato para la formación de ácido úrico, y en parte por competición de los cuerpos cetónicos y el ácido úrico para la excreción tubular (LECOCQ y cols., 1965) de forma que al estar los lugares de excreción copados más o menos intensamente por la gran afluencia de cuerpos cetónicos se dificulta la eliminación de ácido úrico. Por ello algunos autores desaconsejan la dieta hídrica en enfermos gotosos, y aunque nuestros enfermos (la mayor parte mujeres) no presentaban esta patología, no creemos que exista ningún inconveniente en que la sigan, si se tiene la precaución de añadir desde el principio del ayuno, alopurinol, a dosis de 300 mgrs. - al día manteniéndolo tanto tiempo como dure la dieta y con la condición de que ingieran abundante cantidad de agua.

En nuestros casos, partiendo de unos niveles normales ($\bar{x} = 4,78$; $E\bar{x} = 0,5$), ya a los ocho días se producía una intensa elevación ($\bar{x} = 9,26$; $E\bar{x} = 0,9$), con una diferencia muy significativa ($p < 0,01$). No se expresan los valores de otros controles posteriores, dándose ese valor como máximo, ya que a partir de ese momento se iniciaba tratamiento con alopurinol a las dosis antes indicadas, repartidas en tres tomas, con lo que posteriormente los valores encontrados estaban dentro del rango normal. Esto parece indicar que de los dos mecanismos sugeridos, como posibles causantes de la elevación del ácido úrico, el más importante es el del aumento del substrato, puesto que si fuera el principal - la dificultad para la eliminación, no se modificarían de forma tan intensa con la administración de un medicamento que actúa -- por mecanismo enzimático, inhibiendo la acción de la xantina oxidasa e interfiriendo así la síntesis final de ácido úrico. Sin embargo FOX y cols., (1976) encuentran en obesos tratados con dieta hídrica, que la concentración plasmática de ácido úrico es in

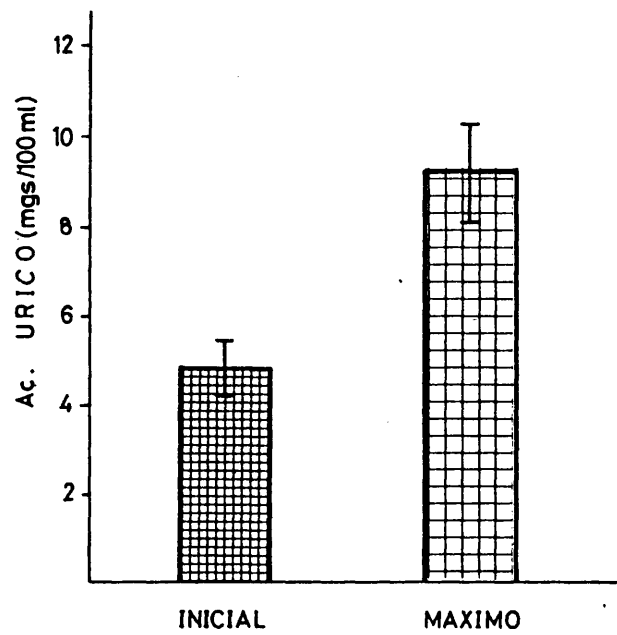


Fig.31.- Variaciones del ácido úrico, durante la dieta hídrica. No se representan los valores finales, sino los máximos.

versamente proporcional a la excreción renal, en ausencia de daño tubular.

Solo en uno de nuestros enfermos, ya en la fase de realimentación, y coincidiendo con niveles normales de úrico en sangre, se le produjo un cólico nefrítico, con expulsión de un cálculo que analizado resultó ser de ácido úrico.

En la figura 32, se ven las variaciones que durante el ayuno experimenta la GLUCEMIA BASAL. Se produce un descenso, fundamentalmente durante los dos primeros periodos (niveles iniciales: $\bar{x} = 90,0$; $E\bar{x} = 5,3$ y el día 16: $\bar{x} = 72,8$; $E\bar{x} = 4,2$) con gran significación estadística ($p < 0,01$), bajando luego muy poco el día 24 ($\bar{x} = 71,6$; $E\bar{x} = 4,2$), para en el último periodo subir hasta niveles muy similares a los del día 8. Estas modificaciones son debidas a la distinta situación metabólica por la que atraviesan -- estos enfermos durante el ayuno. Al principio se produce la desaparición de los depósitos de glucogeno y consecutivamente aumenta la neoglucogénesis a expensas de las proteínas, para a partir del segundo periodo ser más a expensas de las grasas. El glicerol de las grasas es mayor, cuanto más lipolisis se produce y esta aumenta a medida que se mantiene la dieta.

La curva de glucemia con sobrecarga de 100 grs. de glucosa mostraba pequeñas diferencias entre la situación inicial (subida máxima a 157 y nivel a los 120 minutos a 117 mgrs/100 ml) y la final (subida máxima a 150 mgrs y a los 120 minutos a 112mgrs), si bien este parametro lo hemos eliminado posteriormente de nuestras determinaciones, pues los datos de la curva de glucemia inmediatamente después del ayuno, tiene escaso valor, ya que da cifras anormalmente elevadas a veces (diabetes de la inanición) y sería -- preciso para su valoración la administración durante al menos dos o tres días de una dieta con 2.500 calorías diarias y un contenido de 200 a 250 grs. de hidratos de carbono. Las escasas diferencias encontradas son también sin duda debidas al intenso sobrepeso que persiste en los enfermos al terminar la dieta.

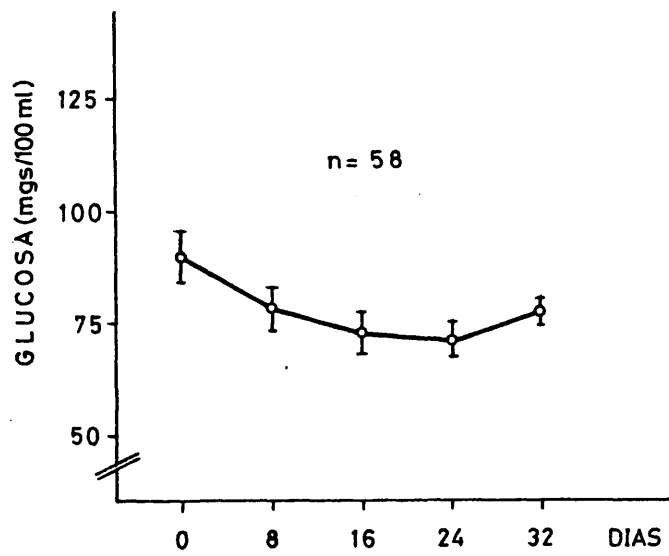


Fig.32.- Variaciones de los niveles de glucemia basal durante el ayuno.

Hemos observado una importante variación entre los porcentajes de NEUTROFILOS y LINFOCITOS antes y después del tratamiento (figura 33). Los neutrofilos caen de 59,5% a 46,2%, en tanto que los linfocitos suben de 37,5 a 52,1%. El análisis estadístico (prueba χ^2) demostró una diferencia altamente significativa ($p < 0,01$) entre los niveles iniciales y finales. Este hecho que no hemos encontrado previamente descrito, a pesar de que hay muchos trabajos estudiando la función granulocítica, en relación con la mayor frecuencia de infecciones en la obesidad (PALMBLAD y cols., 1979), parece relacionarse con la distinta vida media de unos y otros, y con la dificultad para renovarse aquellos con vida media más corta en situación de inanición. Al disminuir los neutrofilos, el conteo de 100, da un mayor porcentaje de linfocitos, sin que en realidad deba ser considerada como una situación de linfocitosis, sino de neutropenia. El resto de los elementos de la fórmula no han sufrido variaciones significativas.

Existe una moderada caída media de la cifra total de leucocitos, pero sin significación estadística, quizá debido a que existían diferencias individuales importantes.

En las figuras 34 y 35, se pueden apreciar las rectas correspondientes a la ecuación de regresión entre colesterol-glucosa y lípidos totales-glucosa, viendo que en ambos casos existe una correlación muy alta ($r = 0,89$) y positiva, con gran significación estadística ($p < 0,01$).

El resto de los parámetros estudiados no nos han aportado datos de interés.

La CETONURIA, que se ha determinado diariamente, tanto en este grupo, como en los otros dos, ha sido sistemáticamente positiva desde las 48 horas de iniciar el ayuno, y se ha mantenido tanto tiempo como se ha prolongado la dieta.

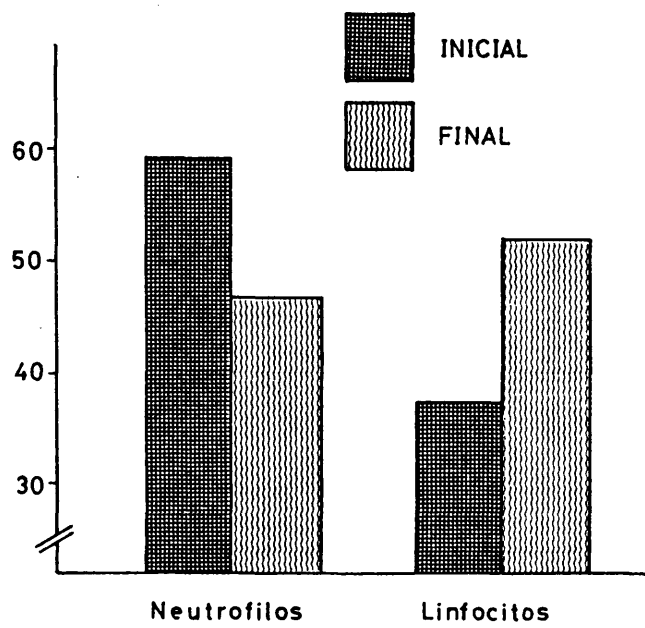


Fig.33.- Modificaciones de los porcentajes de neutrofilos y linfocitos durante la dieta hídrica.

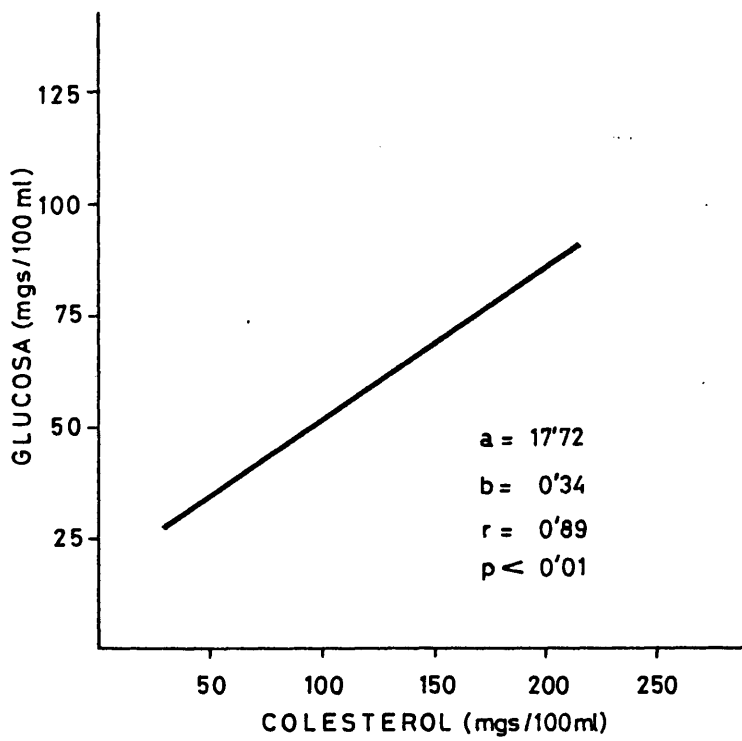


Fig.34.- Representación gráfica de la ecuación de regresión entre colesterol y glucosa.

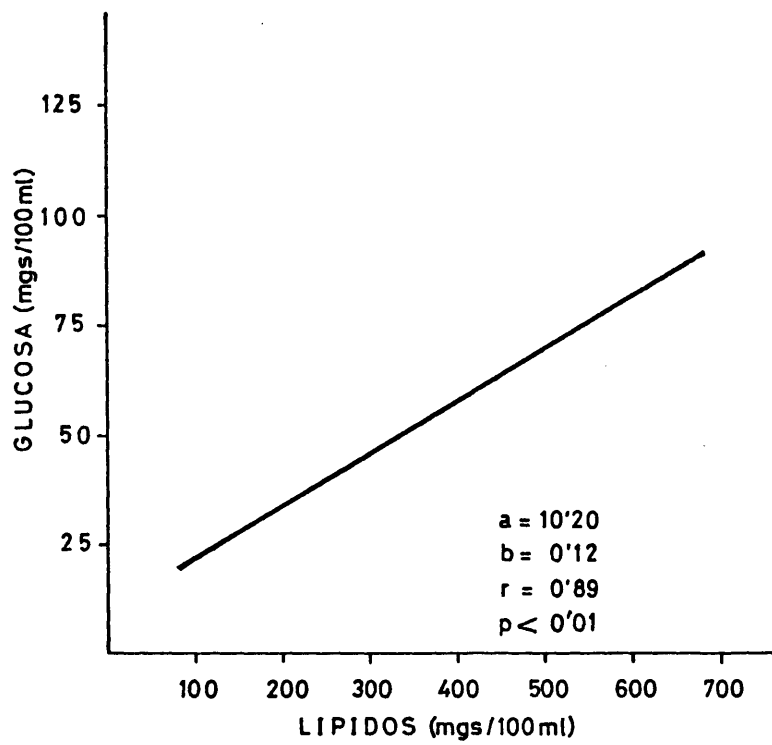


Fig.35.- Representación gráfica de la ecuación de regresión entre lípidos totales y glucosa.

GRUPO II.-

A este grupo corresponde los 74 enfermos que han hecho dieta hídrica durante 14 días.

Tras haber apreciado en el estudio de los resultados - obtenidos en el grupo I, que las mayores modificaciones tanto en el peso, como en el resto de los parametros medidos, acontecían en la primera mitad del tratamiento, establecimos esta nueva pauta terapéutica de una forma habitual.

Después de los 14 días de tratamiento y del último control analítico, se da de alta al enfermo con una dieta hipocalórica de aproximadamente 900 calorías, conteniendo 70 grs. de proteínas; 90 grs. de carbohidratos y 30 grs. de grasas. Se añade ó no un anorexiantes (generalmente fenfluramina a dosis de 60 mgrs. repartidos en tres tomas diarias, o en una sola toma en la forma retardada, o bien mazindol en una dosis única de 1 mgr. por la mañana) dependiendo en gran parte del deseo del enfermo y según la voluntad que manifieste. Pasadas 3 ó 4 semanas se le hace una revisión y si durante ese periodo ha bajado algo de peso (aunque no sea mucho) y el sobrepeso sigue siendo importante (superior al 50% del peso ideal), reingresa para un segundo tratamiento de -- iguales características al primero.

Con este criterio hay enfermos que han hecho 2, 3 y -- hasta 4 ciclos de tratamiento con buena tolerancia y resultados, observándose no solo que la pérdida de peso es cada vez mayor para iguales periodos de tiempo, sino que además es más frecuente y duradero el mantenimiento del peso perdido, e incluso la continuación de la pérdida, en estos casos, que tras la dieta hídrica mantenida en ciclos únicos más prolongados. La motivación que se consigue de los enfermos es mayor, y al estar hospitalizados por periodos más cortos, mejora la tolerancia. La mayor pérdida proporcional les ayuda a continuar y son ellos los que expresan su

deseo de realizar un nuevo ciclo de tratamiento, siendo por lo general mejor tolerado el segundo que el primero, en gran parte por la experiencia anterior, que les fué menos molesta de lo que previamente imaginaban, y que les hace mostrarse más optimistas por los resultados obtenidos.

Si por el contrario, durante la fase en que ha sido -- tratado con dieta hipocalórica, recupera parte del peso perdido, no consideramos aconsejable una nueva dieta de ayuno y se recurre a otra forma de tratamiento.

En la tabla IX se exponen los datos medios de los enfermos, apreciándose que la PERDIDA DE PESO es de 10,510 kg., lo que supone más de 700 grs. diarios, con una caída del sobrepeso del 19,13%. Coincide esto en líneas generales, con lo descrito por otros autores, que han usado periodos semejantes de ayuno. - Así KELLNER y cols. (1976) encuentran en 14 días una pérdida de $8,3 \pm 1,9$ kg. YANG y VAN ITALLIE (1976) con 10 días de ayuno obtienen una pérdida de 7,5 kg y HARTL (1976) en 14 días publica - pérdidas de 8,4 kg. que solo llega a 12,5 a las cuatro semanas.

En la figura 36, se aprecian las VARIACIONES DEL PESO - en periodos de 7 días, viendose igual que en el grupo I que la pérdida es mayor en el periodo inicial (7,060 kg) que en el siguiente (3.450 kg.), con una significación estadística entre ambos muy alta ($p < 0,01$).

En la figura 37 se exponen graficamente las diferencias de SOBREPESO, existiendo un gran paralelismo, como es lógico, con las pérdidas de peso.

Existe una gran correlación entre el peso y el sobrepeso (figura 38) como es absolutamente lógico si las diferencias de talla no son muy marcadas; si bien esto no es obligatorio, pues puede ocurrir (y así sucede individualmente en algún caso) que sujetos con más peso tengan menos sobrepeso y viceversa. Esta correlación

EDAD	=	32,52 años (Ds = 10,95 E \bar{x} = 3,12)
TALLA	=	156,58 cms (Ds = 7,54 E \bar{x} = 1,95)
PESO IDEAL	=	54,935kgrs.
PESO REAL:		
	INICIAL	= 113,25kgrs.
	FINAL	= 102,74kgrs.
SOBREPESO:		
	INICIAL	= 106,15%
	FINAL	= 87,02%
PERDIDA PESO	=	10,51kgrs.
PERDIDA SOBREPESO	=	19,13%

Tabla IX.- Datos medios de 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

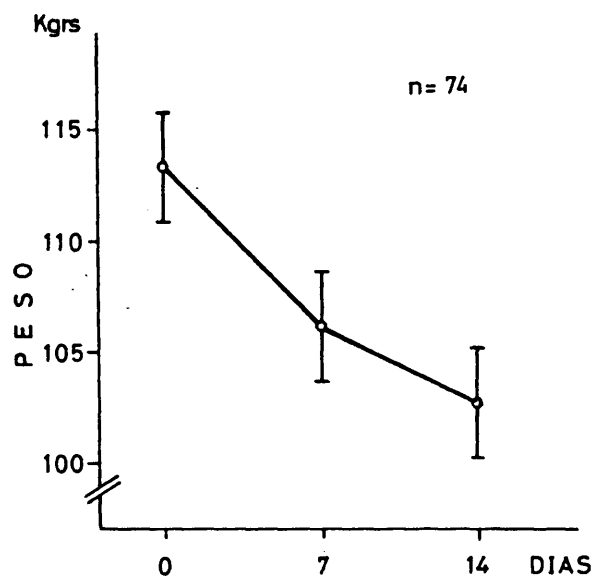


Fig.36.- Variaciones del peso en periodos de siete días, durante la dieta hídrica.

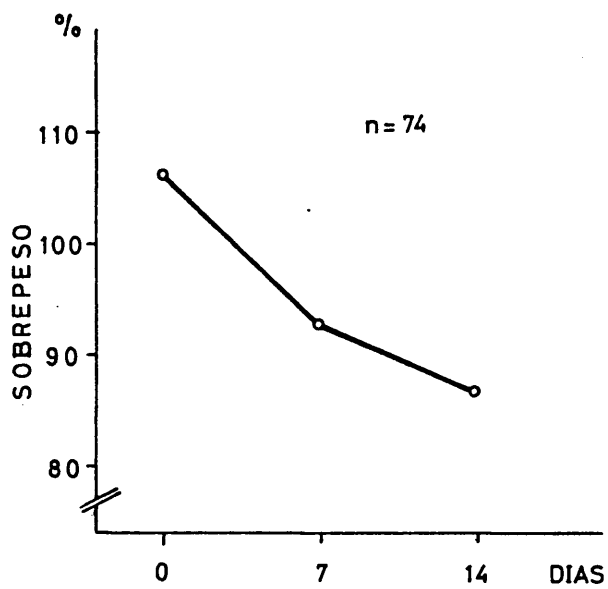


Fig.37.- Variaciones del sobrepeso en periodos de siete días durante la dieta hídrica.

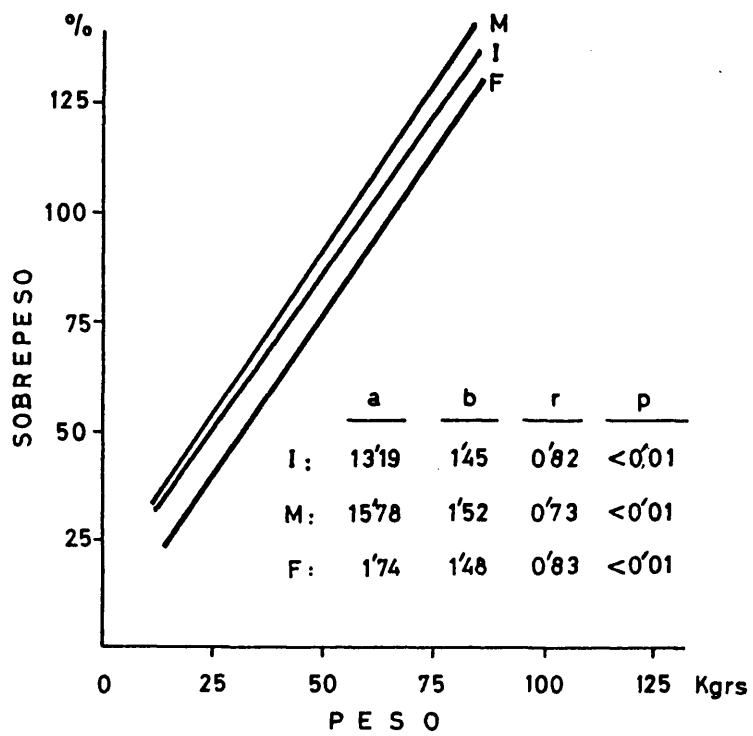


Fig.38.- Representación gráfica de las ecuaciones de regresión entre peso y sobrepeso antes de iniciar el tratamiento (I), a los 7 días (M) y al final (F) de la dieta hídrica.

existe tanto para los datos iniciales ($r = 0,82$), como para los medios ($r = 0,73$), siendo en todos los casos la significación estadística muy amplia ($p < 0,01$).

En la figura 39 se pueden apreciar las modificaciones que ha experimentado el COLESTEROL, que parte de unos niveles en conjunto normales, si bien algo más altos de los que se encuentran en la población sin sobrepeso, para la misma edad. GARN y cols. (1976) encuentra entre un gran grupo de mujeres, que los niveles de colesterol y de lípidos son más altos en las obesas que en las normales, considerando que la obesidad en si misma puede tener gran influencia sobre los lípidos séricos, independientemente de los factores familiares. Igualmente, RADUJKOV (1976) encuentra en obesos que tanto el colesterol como los lípidos y triglicéridos estaban en valores más altos que en los normales. Realmente es este un criterio, que salvo raras excepciones, es unánimemente admitido en la literatura.

En el total de enfermos hay una caída media de colesterol de 46,2 mgr. en los 14 días, siendo algo mayor la pérdida en la primera semana ($\bar{x} = 25,2$; $E\bar{x} = 0,9$) que en la segunda ($\bar{x} = 21,0$; $E\bar{x} = 1,0$), sin que la diferencia entre ellas sea valorable, ($p = n.s.$), aunque es muy significativa ($p < 0,01$) entre los niveles iniciales y los finales. Igual que en el grupo I las variaciones son más importantes en los que inicialmente tenían cifras superiores a los 250 mgrs ($n^\circ = 21$; caída máxima media: $\bar{x} = 57,6$; $E\bar{x} = 3,2$), que en los que estaban en niveles inferiores a esa cifra ($n^\circ = 51$; $\bar{x} = 22,2$; $E\bar{x} = 2,3$), siendo las diferencias entre ambos grupos altamente significativas ($p < 0,01$).

En la figura 40, se pueden ver las variaciones de los LIPIDOS TOTALES con una caída de 99,9 mg. al final del tratamiento, siendo algo mayor la pérdida en la primera semana ($\bar{x} = 58,3$; $E\bar{x} = 3,6$) que en la segunda ($\bar{x} = 41,6$; $E\bar{x} = 2,8$), sin diferencias valorables ($p = n.s.$), entre ellas, aunque si ($p < 0,01$) si se com-

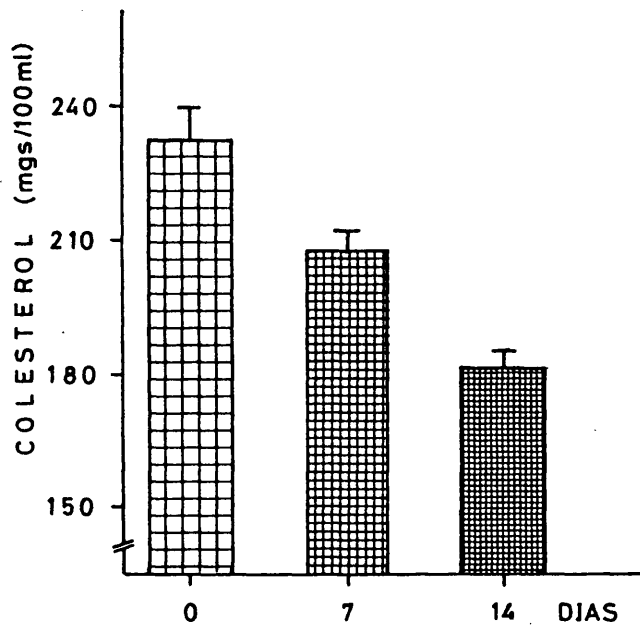


Fig.39.- Modificaciones del colesterol en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

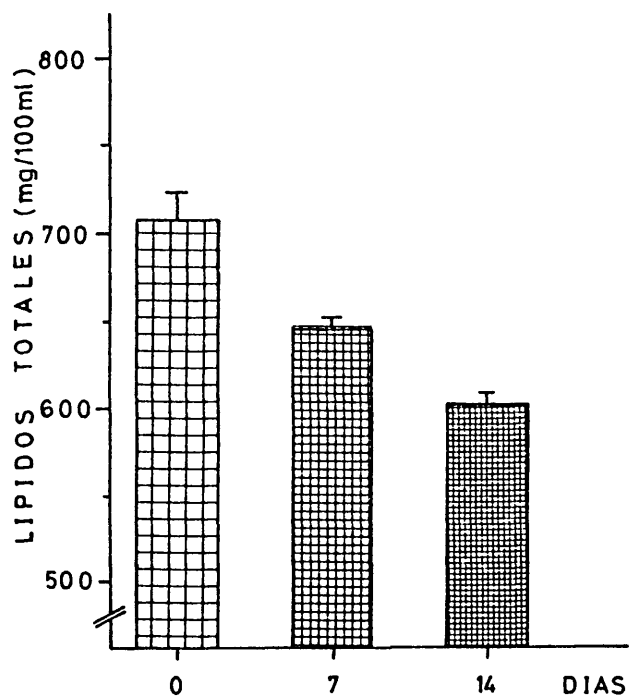


Fig.40.- Modificaciones de los lípidos totales en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

para los valores iniciales con los finales.

Hay una excelente correlación entre los niveles de colesterol y de lípidos como se observa en la figura 41, en la que se aprecian las rectas de la ecuación de regresión, tanto en la fase inicial ($r = 0,86$) como en la media ($r = 0,73$) y en la final ($r = 0,78$) siendo en todos los casos la significación estadística muy alta ($p < 0,01$).

La elevación de los NEFA (figura 42) es muy manifiesta ya al final de la primera semana, pasando de niveles iniciales ($\bar{x} = 289,4$; $E\bar{x} = 22,7$) normales, a otros altos ($\bar{x} = 687,4$; $E\bar{x} = 40,4$) y elevándose aún un poco al final del tratamiento ($\bar{x} = 816,8$; $E\bar{x} = 53,3$), siendo las diferencias de gran significación estadística ($p < 0,01$).

Igual que en el grupo I, el ACIDO URICO (figura 43), se eleva a niveles superiores al rango normal ya en la primera semana, por lo que los valores que se representan graficamente corresponden a esta fecha, puesto que a partir del día 7 se añadió alopurinol (300 mgr. al día en tres tomas). Las diferencias entre los valores iniciales ($\bar{x} = 4,5$; $E\bar{x} = 0,1$) y los máximos ($\bar{x} = 9,0$; $E\bar{x} = 0,2$) son muy significativas ($p < 0,01$). En tres enfermos que inicialmente tenían niveles por encima del rango normal, y que no han sido incluidos en los datos anteriormente estudiados, se les indicó tratamiento desde el primer momento, por lo que no se incluyen.

En las figuras 44 y 45, se representan en porcentajes las modificaciones que experimentan los NEUTROFILOS y LINFOCITOS durante la dieta. Los neutrofilos descienden desde valores iniciales normales ($\bar{x} = 57,4$; $E\bar{x} = 0,8$) a niveles bajos ($\bar{x} = 48,6$; $E\bar{x} = 0,9$) al final del tratamiento. Por el contrario los linfocitos suben de forma importante desde el principio ($\bar{x} = 39,0$; $E\bar{x} = 1,7$) al final ($\bar{x} = 47,6$; $E\bar{x} = 0,9$). En los dos parametros la di-

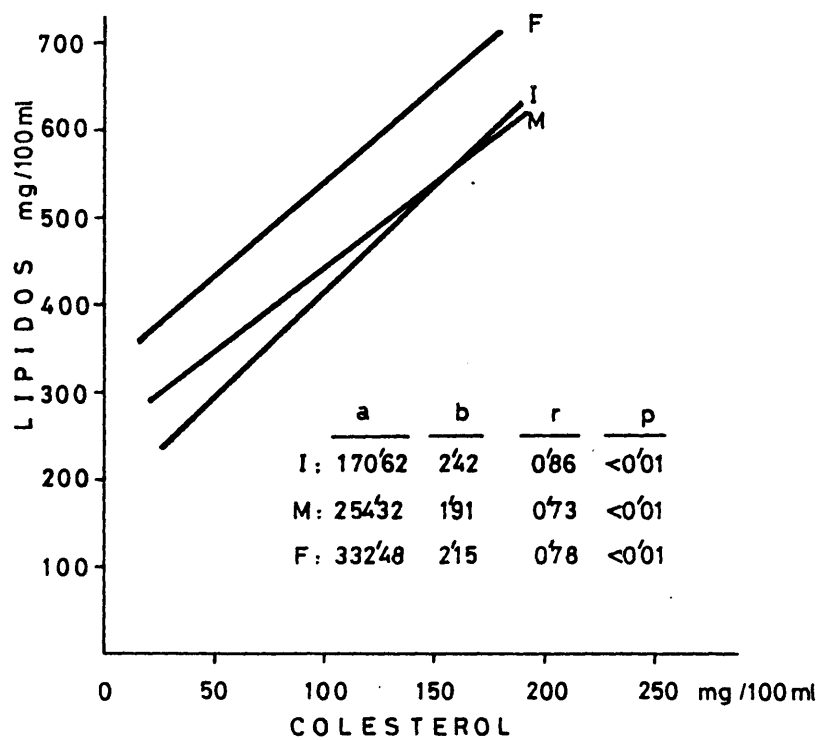


Fig.41.- Representación gráfica de las ecuaciones de regresión entre colesterol y lípidos totales, antes de iniciar el tratamiento (I), a los 7 días (M) y al final (F) de la dieta hídrica.

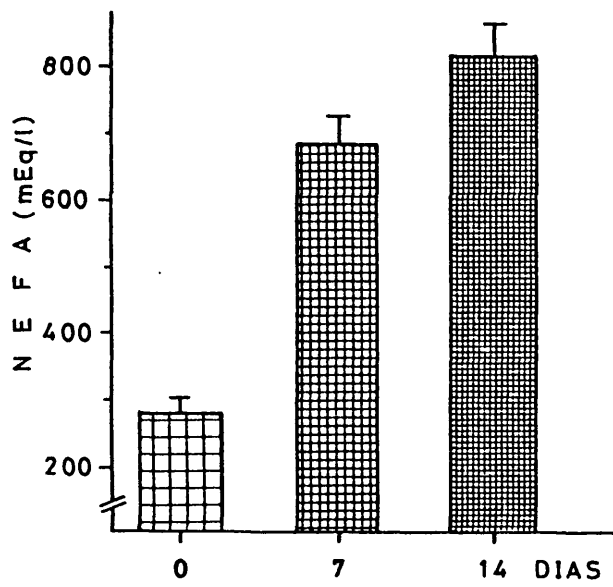


Fig.42.- Modificaciones de los NEFA en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

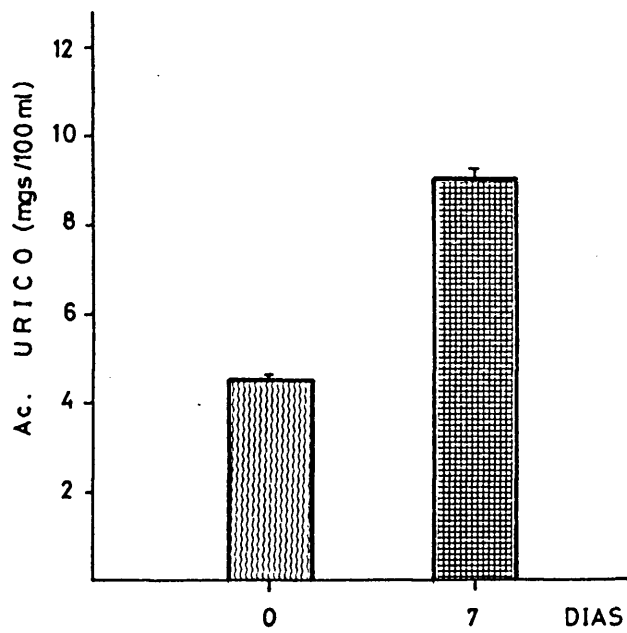


Fig.43.- Modificaciones del ácido úrico en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días. No se representan los niveles finales, sino los máximos (7 días).

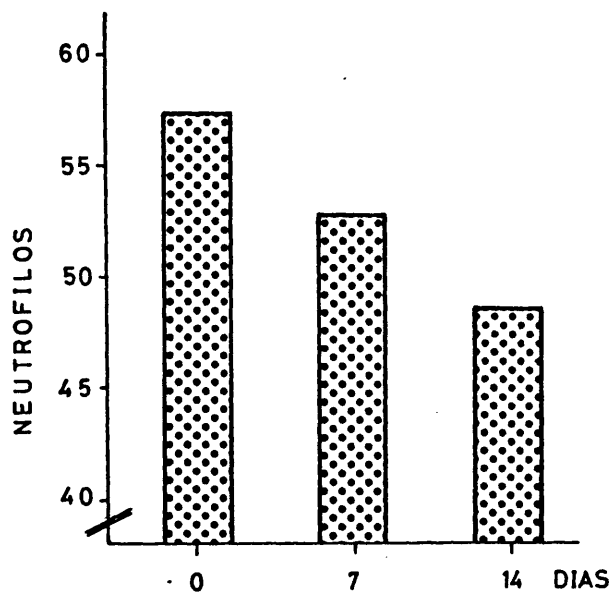


Fig.44.- Modificaciones de los porcentajes de neutrófilos en 74 enfermos -- tratados con dieta hídrica durante 14 días.

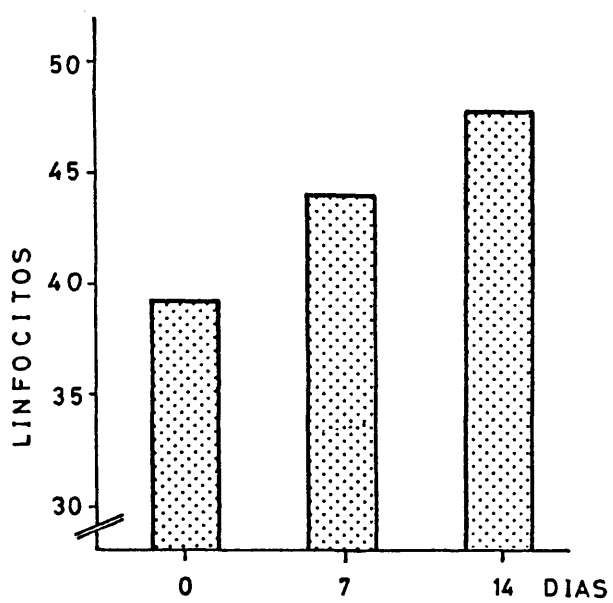


Fig.45.- Modificaciones de los porcentajes de linfocitos en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

ferencia estadística (prueba χ^2) es significativa ($p < 0,01$).

En la figura 46, se aprecian las modificaciones que su fren el Cl, Na y K.

El CLORO practicamente no se modifica durante el ayuno manteniéndose en cifras muy similares durante todo el tratamiento. Hemos podido además comprobar (analizando individualmente los casos) que las pequeñas variaciones observadas eran absolutamente distintas de unos enfermos a otros. Así mientras que en unos subía durante la primera semana, para descender en la segunda, en otros ocurría totalmente lo contrario, siendo en todos los casos, las variaciones mínimas. Siempre los valores se movían dentro del rango normal.

El SODIO desciende de forma homogénea, sobre todo desde el inicio del tratamiento ($\bar{x} = 142,8$; $E\bar{x} = 0,4$) al día 7 ($\bar{x}=141,9$; $E\bar{x} = 0,3$), siendo al final ($\bar{x} = 141,7$; $E\bar{x} = 0,3$) los niveles muy semejantes a los del día 7. A pesar de que las modificaciones son pequeñas, existe diferencia estadística, aunque moderada ($p < 0,05$), puesto que todos los enfermos se comportan de una forma muy regular. Posiblemente, hubieramos podido encontrar modificaciones mucho más intensas, si se hubieran hecho controles a intervalos de 24 horas durante los primeros días, durante los que se produce -- una natriuresis intensa. KELLNER (1976) encuentra que el balance de Na es negativo en 9 mEq/día, manteniendo a sus enfermos -igual que nosotros- en ayuno durante 14 días.

El POTASIO también disminuye con el ayuno, sobre todo - desde el principio ($\bar{x} = 4,41$; $E\bar{x} = 0,04$) al final de la primera semana ($\bar{x} = 4,08$; $E\bar{x} = 0,05$), con una significación estadística - elevada ($p < 0,01$). Al final del tratamiento ($\bar{x} = 4,00$; $E\bar{x} = 0,05$) los valores son similares a los del final de la primera semana. - Efectivamente KELLNER (1976) encuentra un balance negativo de K - de 34,9 mEq/día, lo que parece ser índice de la pérdida de masa -

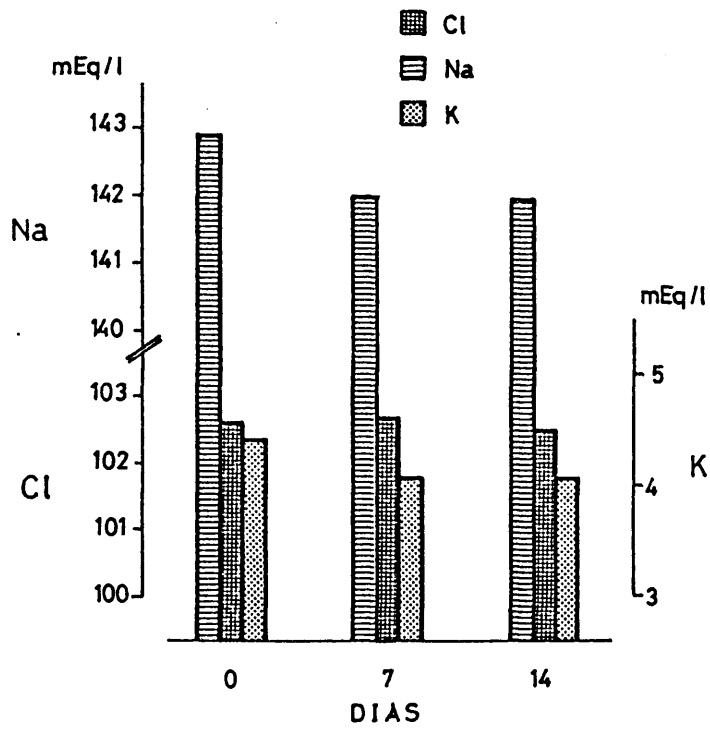


Fig.46.- Modificaciones de los iones (Na, Cl y K) en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

muscular puesto que refleja el hipercatabolismo proteico de los primeros días, luego menos acusado.

En la figura 47, se pueden observar las modificaciones de la GLUCEMIA BASAL, apreciándose una caída desde el inicio del tratamiento ($\bar{x} = 87,3$; $E\bar{x} = 1,9$) hasta el día 7 ($\bar{x} = 72,5$; $E\bar{x} = 1,9$) muy intensa y con gran significación estadística ($p < 0,01$). Al final de los 14 días de ayuno asciende de forma muy leve ($\bar{x} = 73,4$; $E\bar{x} = 1,7$) con respecto a los valores del día 7, pero sin que la diferencia entre ambos sea valorable ($p = n.s.$).

En las siguientes figuras vamos a analizar las diferencias (incrementos ó decrementos) entre las cifras basales y las obtenidas a los 7 y 14 días en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial. Igual que en el grupo I, hemos dividido al total de enfermos en dos subgrupos, según tuvieran un sobrepeso superior al 100% del peso ideal (subgrupo II-a, n° = 40) o inferior a esta cifra (subgrupo II-b, n° 34).

En la figura 48, se aprecian las diferencias de PERDIDA DE PESO. En el subgrupo II-a la pérdida en la primera semana ($\bar{x} = 7,53$; $E\bar{x} = 0,28$) es mayor que en el II-b ($\bar{x} = 6,23$; $E\bar{x} = 0,19$), siendo la significación estadística entre ellos muy amplia ($p < 0,01$). Idéntica situación se mantiene al cabo de los 14 días, siendo en el II-a la pérdida mayor ($\bar{x} = 11,27$; $E\bar{x} = 0,39$), que en el II-b ($\bar{x} = 9,61$; $E\bar{x} = 0,26$), con la misma significación estadística.

Las variaciones del COLESTEROL se pueden apreciar en la figura 49. La pérdida a los 7 días en el subgrupo II-a es mayor ($\bar{x} = 27,2$; $E\bar{x} = 7,4$) que en el II-b ($\bar{x} = 18,4$; $E\bar{x} = 7,6$) con una moderada significación estadística ($p < 0,05$). Aunque a los 14 días, persiste la misma tendencia ($\bar{x} = 49,7$; $E\bar{x} = 5,9$ para II-a y $\bar{x} = 41,1$; $E\bar{x} = 6,6$ para II-b), no existe significación estadística entre estos dos grupos en esta fase.

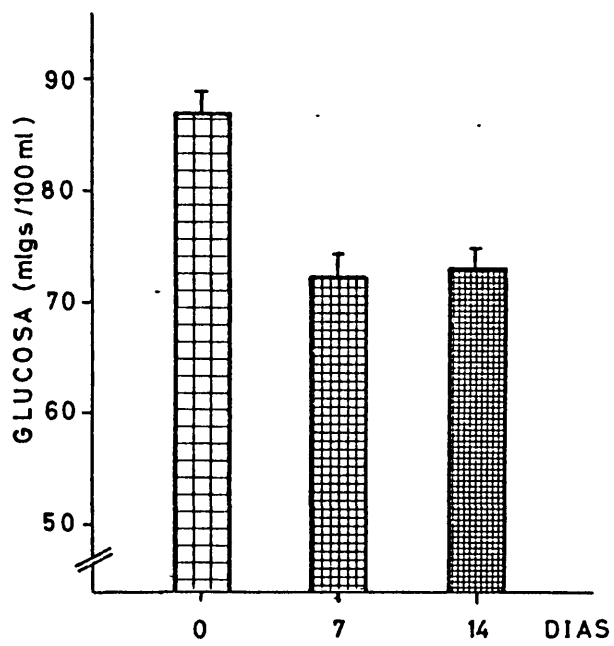


Fig.47.- Modificaciones de la glucemia basal en 74 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

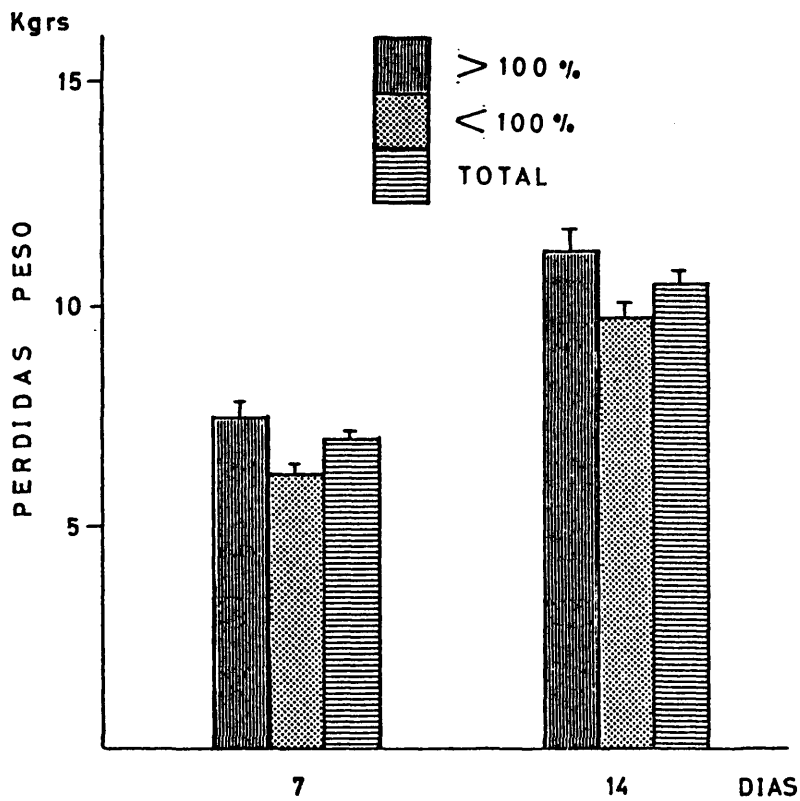


Fig.48.- Pérdidas de peso, en periodos de 7 días y en relación con el sobrepeso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hídrica.

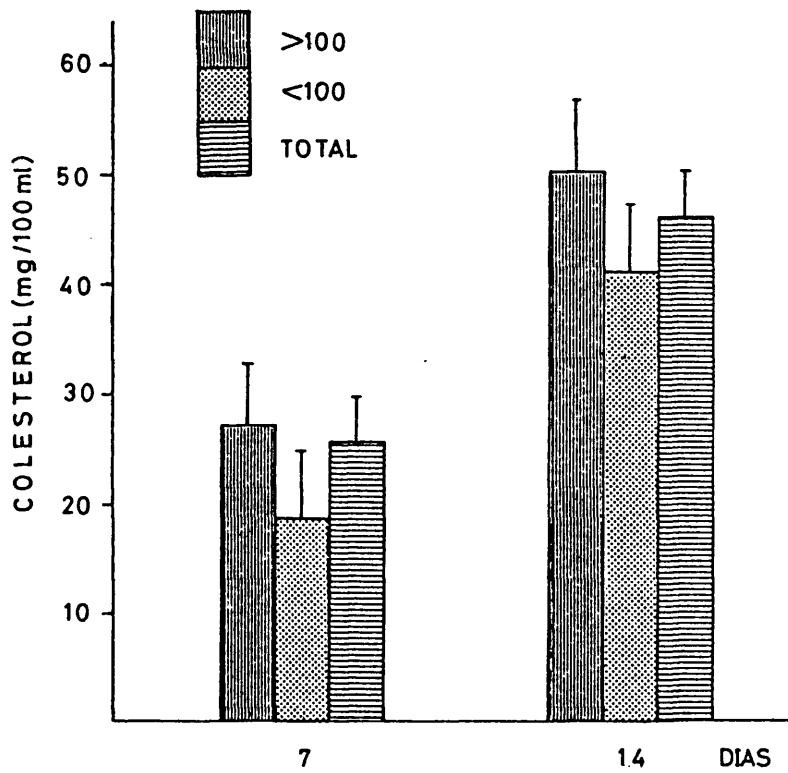


Fig.49.- Pérdidas de colesterol, en periodos de 7 días y en relación con el sobrepeso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hídrica.

Los LIPIDOS TOTALES (figura 50) sufren modificaciones paralelas a las del colesterol, pero no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos ni a los 7 ni a los 14 días.

En las figuras 51 y 52, se exponen las rectas de la ecuación de regresión entre colesterol y lípidos totales, tanto en el total de enfermos, como en relación con el sobrepeso, a los 7 días (figura 51) y a los 14 (figura 52). Existe en todos los casos una correlación buena, con una significación estadística alta ($p < 0,01$).

Las variaciones de los NEFA (figura 53), están relacionadas con la intensidad del sobrepeso. A los 7 días el incremento es mayor ($\bar{x} = 419,1$; $E\bar{x} = 48,0$) en el grupo II-a, que en el II-b ($\bar{x} = 359,1$; $E\bar{x} = 57,8$), siendo la significación estadística moderada ($p < 0,05$).

También la GLUCOSA (figura 54) muestra diferencias distintas en relación con el sobrepeso. La caída es mayor en el grupo II-a ($\bar{x} = 21,2$; $E\bar{x} = 2,5$) que en el II-b ($\bar{x} = 11,9$; $E\bar{x} = 3,0$) a los 7 días, sin que exista significación estadística.

La caída de los NEUTROFILOS (figura 55) y la elevación de los LINFOCITOS (figura 56) son paralelas, apreciándose que son más manifiestas cuando mayor es el sobrepeso, con una significación estadística ($p < 0,01$ para neutrofilos y $p < 0,02$ para linfocitos) importante.

En el resto de los parámetros estudiados, y que hemos expuesto antes, no hemos observado diferencias entre los dos subgrupos.

GRUPO III.-

Incluye los 18 enfermos que ayunaron durante 14 días y

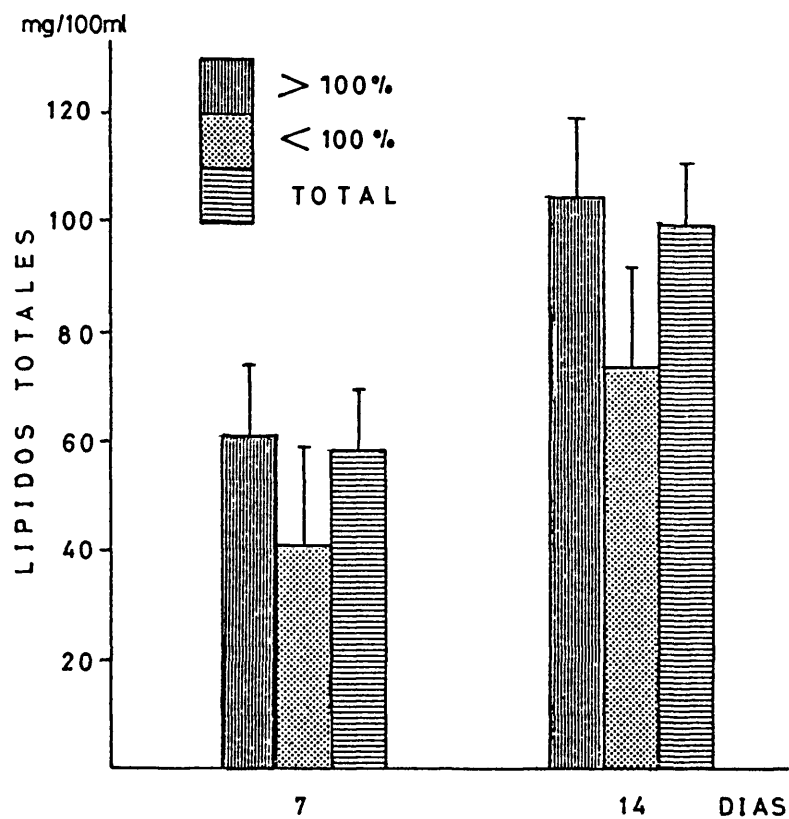


Fig.50.- Pérdidas de lípidos totales, en periodos de 7 días y en relación con el sobrepeso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hídrica.

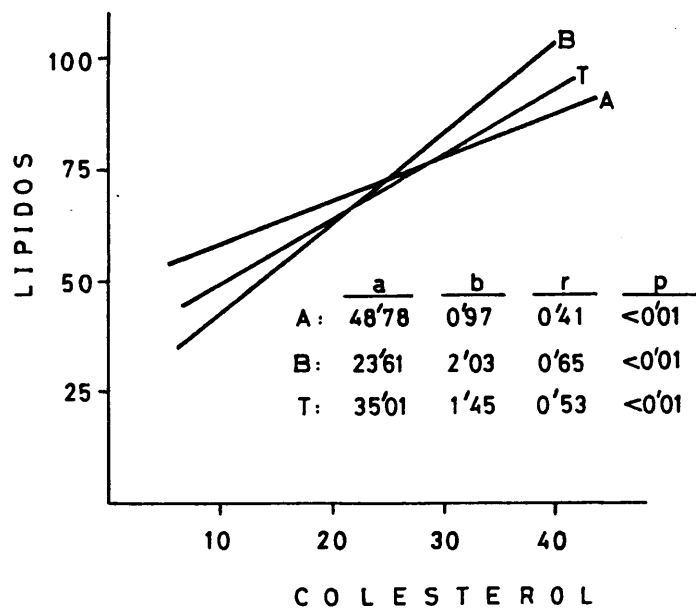


Fig.51.- Representación gráfica de las ecuaciones de regresión entre colesterol y lípidos a los 7 días de dieta hídrica, y en relación con el sobre peso inicial (A > 100%; B < 100%; T = total de enfermos).

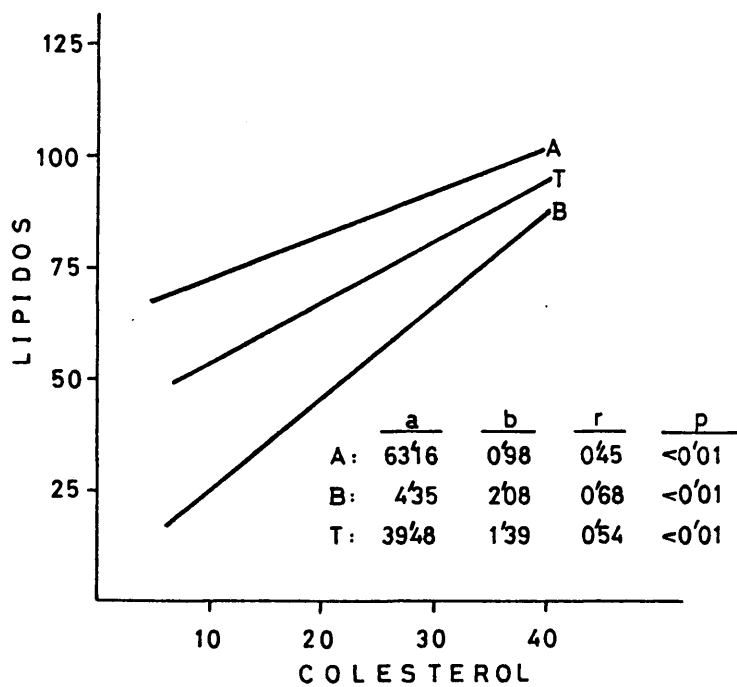


Fig.52.- Representación gráfica de las ecuaciones de regresión entre colesterol y lípidos totales a los 14 días de dieta hídrica y en relación con el sobrepeso inicial (A > 100%; B < 100%; T = total de enfermos).

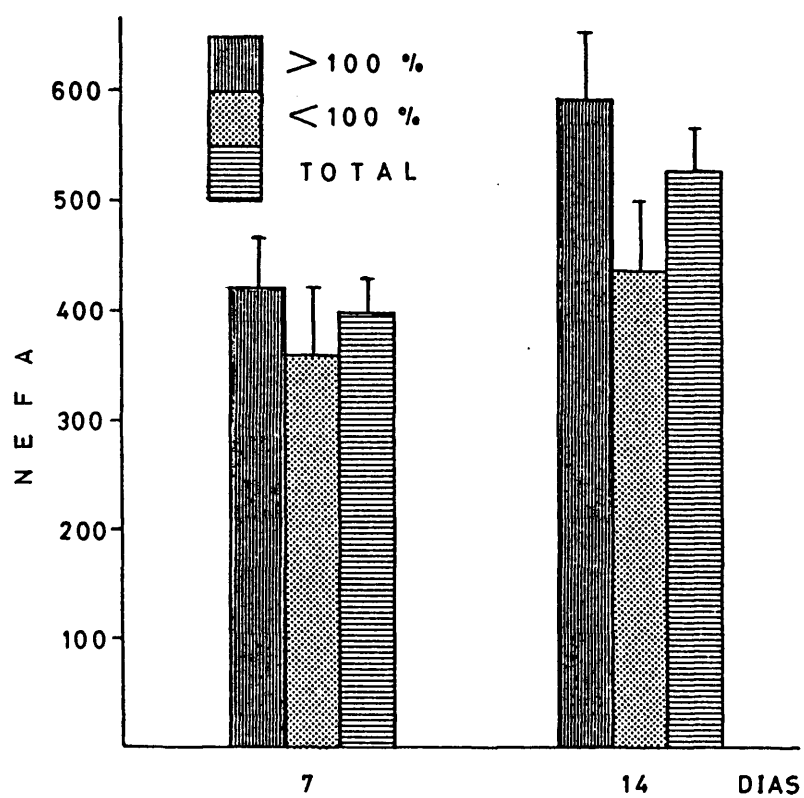


Fig.53.- Subida del nivel de NEFA en periodos de 7 días y en relación con el sobrepeso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hídrica.

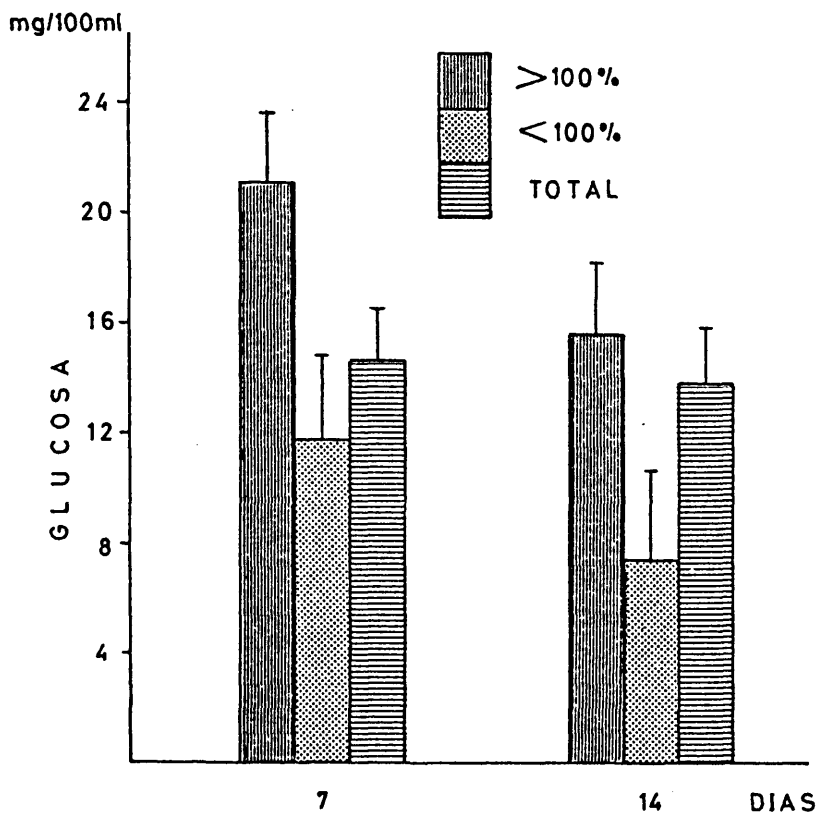


Fig.54.- Caida de los niveles de glucemia basal, en periodos de 7 días y en relación con el sobre peso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hídrica.

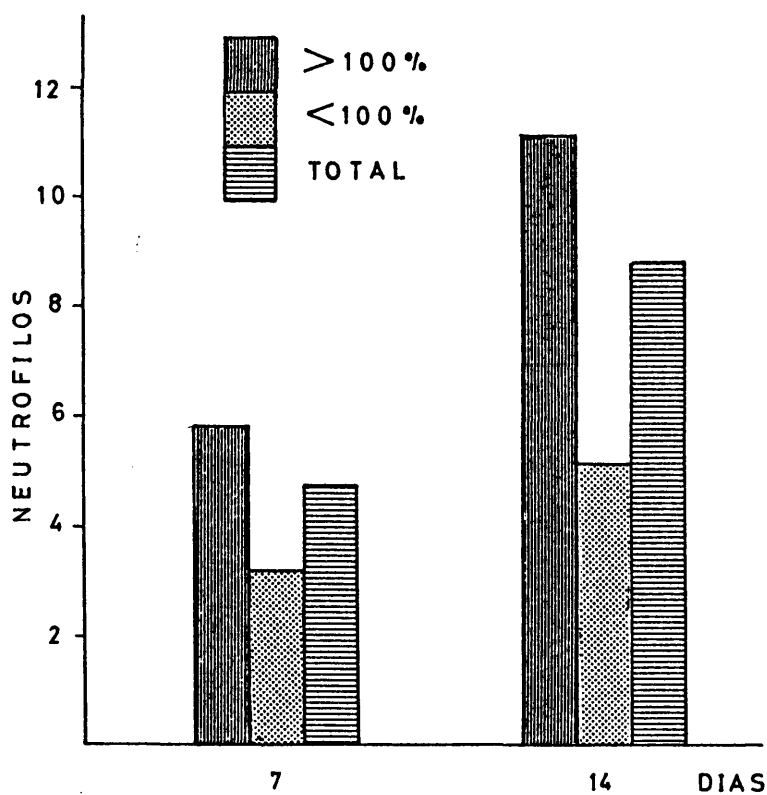


Fig.55.- Variaciones del porcentaje de neutrofilos, en periodos de 7 días y en relación con el sobrepeso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hídrica.

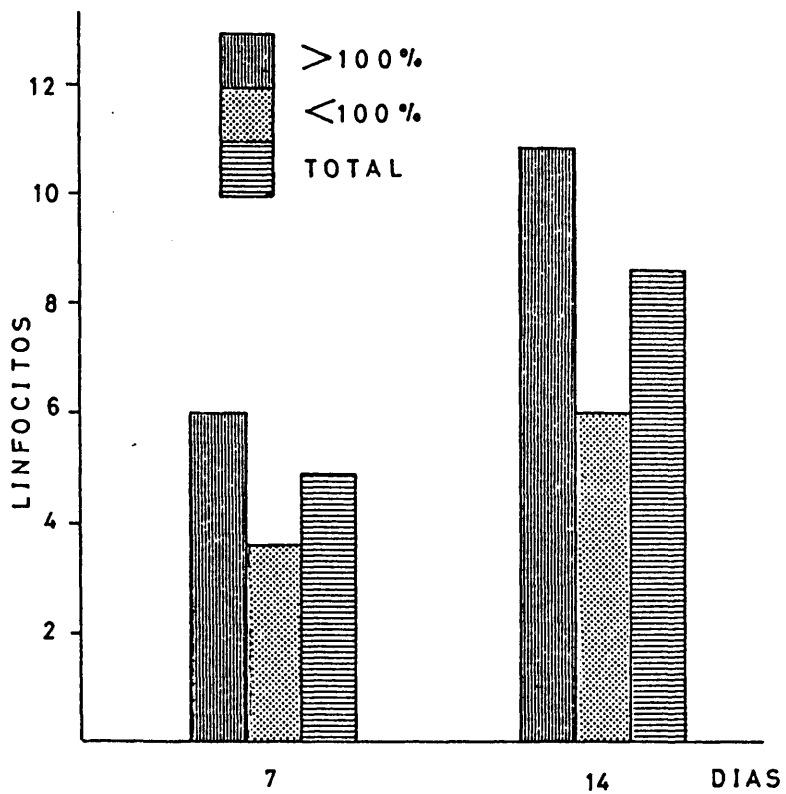


Fig.56.- Variaciones del porcentaje de linfocitos, en periodos de 7 días y en relación con el sobrepeso inicial, de 74 enfermos tratados con dieta hipodrica.

a los que se ha hecho estudio de la función hipofisaria, según la metódica antes indicada.

GRUPO III.- ASPECTOS GENERALES

En la tabla X, se exponen los datos medios de este grupo, viéndose que comparados con los correspondientes al grupo - II (tabla IX) son absolutamente paralelos. La pérdida de peso es de 10,530 kg. y la del sobrepeso de 19,39%, persistiendo en ellos un sobrepeso de 80,83%.

Analizados los mismos parametros que en el grupo II, -- los resultados obtenidos son idénticos, apreciándose que las modificaciones sufridas por ellos son absolutamente superponibles a las del grupo anterior, con idéntica significación estadística, según se aprecia en la tabla XI. En ella, para no incurrir en repeticiones innecesarias de gráficos y tablas, hemos resumido los datos de todos los enfermos, con sus valores medios (\bar{x}), error de la media ($E\bar{x}$), y significación estadística (p), entre los valores iniciales y finales de cada uno de los parametros medidos.

Los comentarios a proposito de las modificaciones observadas, son los mismos que para las encontradas en los grupos I y II, anteriormente estudiados, puesto que se trata de grupos idénticos, como hemos confirmado, haciendo la valoración estadística entre cada uno de los parametros medidos (tanto en la fase inicial como en la final) en este grupo, con el mismo del grupo anterior, sin que en ningún caso existiese diferencia estadísticamente significativa.

En la figura 57, se aprecian las rectas de la ecuación de regresión entre colesterol y lípidos totales, existiendo entre ambos (igual que en el grupo II), una buena correlación tanto inicial como final ($r = 0,67$ y $r = 0,57$ respectivamente), con

EDAD	=	31,35 años (Ds: 10,37	$E\bar{x}$ = 2,51)
TALLA	=	155,76 cms (Ds = 5,38	$E\bar{x}$ = 1,46)
PESO IDEAL	=	54,320kgrs.	
PESO REAL INICIAL	=	108,760 "	
" "	FINAL	=	98,230 "
SOBREPESO INICIAL	=	100,22%	
"	FINAL	=	80,83%
PERDIDA DE PESO	=	10,530kgrs.	
" "	SOBREPESO:	=	19,39%

Tabla X.- Datos medios de 18 enfermos, tratados con dieta hídrica durante 14 días.

CONCEPTO	FASE	\bar{X}	Ds	E \bar{X}	SIGNIFICACION
PESO (kgrs)	I	108,760	18,4	4,6	p < 0,01
	F	98,230	15,2	3,8	
COLESTEROL (mg/100ml)	I	227,7	39,6	4,9	p < 0,01
	F	181,4	35,2	4,7	
LIPIDOS (mg/100ml)	I	697,9	103,6	20,9	p < 0,01
	F	601,1	106,9	26,7	
NEFA (mEq/l)	I	284,5	188,0	47,0	p < 0,01
	F	790,3	265,2	66,3	
URICO (mg/100ml)	I	4,6	2,2	0,5	p < 0,01
	F	8,5	1,4	0,3	
NEUTRO- FILOS (%)	I	57,3	4,6	1,1	p < 0,01
	F	48,8	7,7	1,9	
LINFOCITOS (%)	I	38,0	5,4	1,3	p < 0,01
	F	46,3	8,1	2,0	
SODIO (mEq/l)	I	144,1	1,5	0,4	p < 0,05
	F	142,5	3,1	0,8	
POTASIO (mEq/l)	I	4,2	0,3	0,08	p < 0,01
	F	3,8	0,2	0,05	
CLORO (mEq/l)	I	102,5	1,4	0,3	p = N.S.
	F	102,0	2,5	0,6	
GLUCOSA (mg/100ml)	I	85,8	10,8	2,7	p < 0,01
	F	71,7	15,3	3,9	

Tabla XI.- Valores iniciales (I) y finales (F) de los parametros indicados, en 18 enfermos tratados con dieta hídrica durante 14 días.

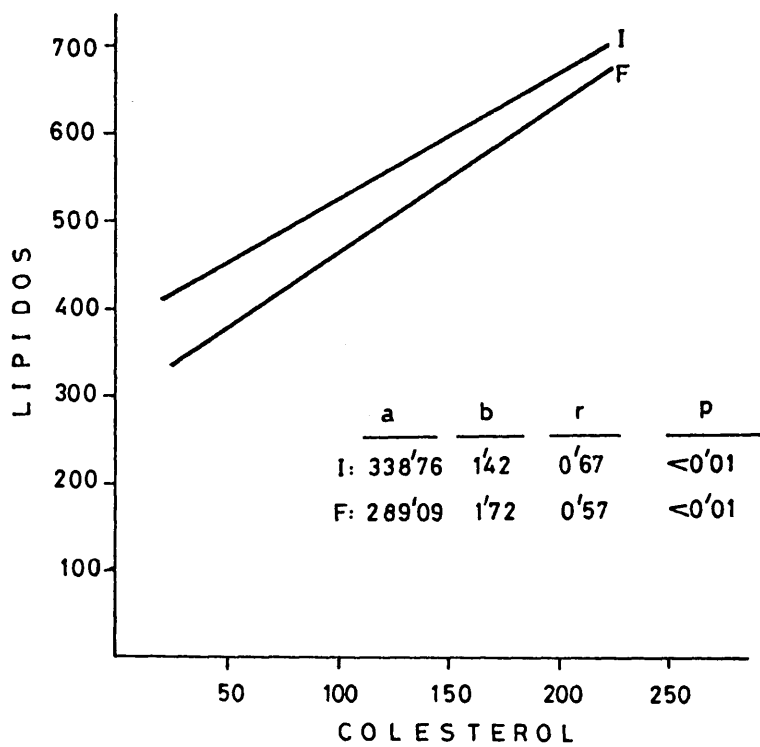


Fig.57.- Representación gráfica de la ecuación de regresión entre colesterol y lípidos, tanto en la fase inicial (I) como en la final (F).

alta significación estadística ($p < 0,01$).

GRUPO III.- ASPECTOS HORMONALES

Igual que en el grupo II hemos analizado independientemente los resultados del total de los enfermos y luego por separado los que tenían sobrepeso superior al 100% (subgrupo III-a, n° 10) ó inferior al 100% (subgrupo III-b, n° 8).

A.- FUNCION HIPOFISO-TIROIDEA.-

1.- T-3 BASAL.- En la tabla XII, y figura 58, se expresan los valores de T-3 basal, tanto en el total de enfermos como en los subgrupos III-a y III-b. En todos ellos existen niveles normales de T-3 y si bien en la fase inicial, en los de más sobrepeso son más altos ($\bar{x} = 134,0$; $E\bar{x} = 7,5$), que en los del subgrupo III-b ($\bar{x} = 115,7$; $E\bar{x} = 7,4$), las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas. BRAY y cols. (1976), encontraron una correlación positiva, moderadamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$), entre los niveles de T-3 y el grado de obesidad, pero esto no ha sido confirmado por otros autores (FORD, MUNRO, 1980) y es posible que los hallazgos de BRAY estuvieran influenciados por cambios en la composición de la dieta, puesto que se ha demostrado que las hormonas tiroideas sufren modificaciones con la dieta que son variables, dependiendo de la distinta proporción de los principios inmediatos y del total de calorías que proporcionan. Así durante el ayuno, hay una disminución de la T-3 con aumento de la rT-3 y sin variaciones notables de la T-4. Con una dieta hipocalórica y que proporcione una mínima cantidad de hidratos de carbono, disminuye la T-3 y aumentan la T-4 total y libre; en tanto que con las mismas calorías, pero con alto contenido de H.C. no cambian la T-3 y T-4 totales, elevándose la T-4 libre. Si el contenido de la dieta es isocalórico, pero con muy bajo contenido en H.C. no cambian las T-3 y T-4 totales y se eleva la T-4 libre, pero si con las mismas calorías se eleva la

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	EX
INICIAL	> 100%	134,0	31,1	7,5
	< 100%	115,7	25,7	7,1
	TOTAL	126,7	29,8	7,4
FINAL	> 100%	64,6	5,1	3,2
	< 100%	69,1	20,5	3,7
	TOTAL	66,6	13,7	3,5

Tabla XII.- Variaciones de los niveles de T-3 basal, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

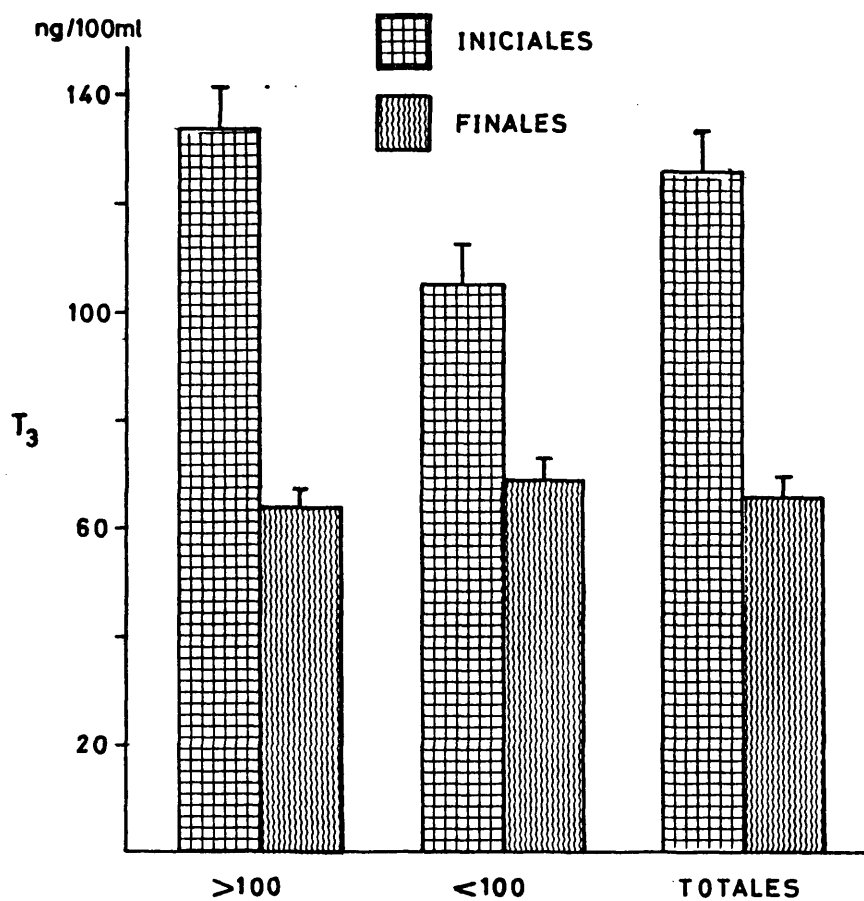


Fig.58.- Representación gráfica de los valores de T-3 basal, antes y al final de 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

proporción de H.C., no se modifican la T-4 total ni la libre y -
sube la T-3, que es lo mismo que ocurre si el contenido calórico
es alto, sea cualquiera la proporción de principios inmediatos -
(SCHONBORN y cols., 1978; PASQUALI y cols. 1980).

Al final de los 14 días de ayuno el patrón se invierte
y los niveles más altos se encuentran en los de menos sobrepeso
($\bar{x} = 69,1$; $E\bar{x} = 4,9$), que en los del subgrupo III-a ($\bar{x} = 64,6$;
 $E\bar{x} = 4,7$), si bien tampoco las diferencias son estadísticamente
significativas.

Sin embargo, la significación estadística es muy marca-
da ($p < 0,01$) entre las diferencias iniciales y finales, tanto al
comparar la totalidad de los enfermos, como los dos subgrupos, --
siendo más intensa la diferencia en el III-a (caída absoluta de
69,4 ng) que en el III-b (caída de 46,6 ng).

Puesto que como hemos visto en los grupos I y II (y lo
mismo ocurre en este grupo), la mayor pérdida de peso se produce
en los enfermos que inicialmente tienen mayor sobrepeso, podemos
deducir que existe una proporción directa entre la pérdida de pe-
so y la caída de la T-3.

Es conocido que durante el ayuno se produce un descen-
so de los niveles séricos, tanto de T-3 total como de la fracción
libre, en tanto que las modificaciones de la T-4 total y libre
(aunque no están suficientemente aclaradas y existen diversas pu-
blicaciones con resultados distintos), son por regla general mu-
cho menos marcadas (SPAULDING y cols., 1976; BRAY y cols., 1976;
CARLSON y cols., 1977; VAGENAKIS y cols. 1977; AZIZI, 1978; VIS-
SER, 1978; GARDNER y cols. 1979; STOKHOLM, 1980; ADAMI y cols.,
1979; LITHELL y cols., 1980; RABAST y cols., 1980; SAVILLE y BUR-
GER, 1980; PITTMAN y cols., 1980; SORBRIS y cols., 1980; JUNG y
cols., 1980; TOSS y cols., 1980).

La caída de la T-3 es la consecuencia de la mayor for-

mación de rT-3, un isómero de la T-3 que se genera en el hígado (CHOPRA, 1976) por monodesyodización de la T-4, que si ocurre en el anillo exterior (beta) da lugar a la formación de T-3, y si se produce en el interior se forma rT-3.

El aumento proporcional de rT-3 en relación con la T-3 se produce no solo en el ayuno, sino en muy diversas circunstancias. Así en enfermedades sistémicas (BURGER y cols. 1976); tras intervenciones quirúrgicas (BURR y cols., 1975); después de tratamientos prolongados con dexametasona (CHOPRA y cols., 1976), -propranolol (VERHOEVEN y cols., 1977; FABER y cols., 1980), antiarrítmicos como la amiodarona (BURGER y cols., 1978); uso de contrastes radiográficos (BURGI y cols., 1976); en el curso del infarto de miocardio (FABER y cols., 1980), etc.

El aumento de la rT-3 tiene por objeto el que en estas circunstancias, disminuya no solo la tasa metabólica basal, sino el catabolismo muscular durante la gluconeogénesis. BURMAN y cols (1979), midiendo el catabolismo muscular por la excreción de 3-metilhistidina, encuentra que ésta desciende durante el ayuno, pero se eleva por encima de lo normal cuando se administra T-3, mientras que no se modifica dando rT-3.

Lo que no se conoce con seguridad es si en muchas de estas situaciones el aumento de rT-3 en plasma es solo consecuencia de un aumento directo de la formación o influye también una disminución de la excreción renal (ROGOWSKI y cols., 1980).

2.- T-4 BASAL.- En la tabla XIII, y figura 59, se exponen las variaciones de la T-4. Al contrario de lo que hemos visto para la T-3, los valores en la fase inicial son más altos en el subgrupo III-b ($\bar{x} = 9,7$; $E\bar{x} = 0,5$), que en el III-a ($\bar{x} = 8,9$; $E\bar{x} = 0,5$), pero igual que con la T-3, las diferencias no son estadísticamente significativas, estando todos los valores dentro del rango normal.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{x}$
INICIAL	> 100%	8,9	1,4	0,5
	< 100%	9,7	1,7	0,6
	TOTAL	9,2	1,5	0,3
FINAL	> 100%	6,8	1,7	0,4
	< 100%	8,4	1,2	0,4
	TOTAL	7,3	1,7	0,4

Tabla XIII.- Variaciones de los niveles de T-4 basal en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

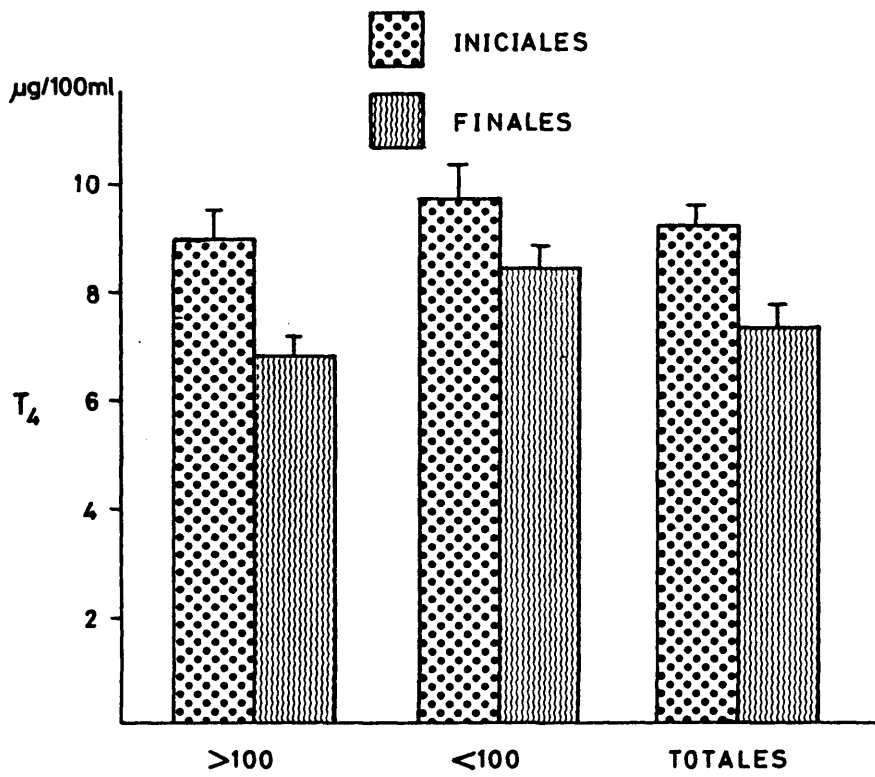


Fig.59.- Representación gráfica de los valores de T_4 basal antes y al final de 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

Esta misma situación persiste al final de la dieta hídrica, con valores más altos en el subgrupo III-b ($\bar{x} = 8,4$; $E\bar{x} = 0,4$) que en el III-a ($\bar{x} = 6,8$; $E\bar{x} = 0,4$), sin que haya significación estadística entre ellos.

Comparando los valores iniciales y finales se encuentran diferencias entre los dos subgrupos. En el grupo III-a a pesar de partir de valores iniciales más bajos, la caída es mayor (2,1 mcg/100 ml) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$); mientras que en el III-b, la caída es de -1,3 mcg/100 ml, con una significación estadística menor ($p < 0,05$). En el total de enfermos la caída es de 1,9 ($p < 0,01$).

En tanto que para la T-3 existe unanimidad en todas las publicaciones sobre sus modificaciones, no ocurre lo mismo con la T-4, dándose resultados discordantes (ROTHENBUCHNER y cols., 1973; SPAULDING y cols., 1976; MERIMEE y cols., 1976; CARLSON y cols., 1977; CROXSON y cols., 1977; AZIZI, 1978; BURMAN y cols., 1979; GARDNER y cols., 1979; BURMAN y cols., 1980; STOKHOLM, 1980). La mayoría no detectan variaciones o solo ligeros descensos sin significación estadística en tanto que otros sí los encuentran. Pero analizando los trabajos de gran parte de ellos que no aprecian variaciones significativas, se observa un apreciable descenso de la T-4. Así en el trabajo de BURMAN y cols (1980), el descenso de la T-4 a los 10 días de ayuno es de $9,7 \pm 0,8$ a $8,5 \pm 0,6$. Probablemente la falta de significación estadística, se explique por el poco número de casos (9). VISSER (1979), con el mismo número de casos, encuentra un descenso de 9,6 a 8,1 cuando la pérdida de peso es de 9,200 kg. sin que tampoco exista significación estadística.

Esta disminución de la T-4 encontrada por nosotros, -- creemos que esta relacionada con la disminución de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas, pues esta demostrado (HOWARD y cols., 1977; JUNG y cols., 1980; STOKHOLM y cols. 1980),

que durante el ayuno se produce un descenso de la TBG y TBPA, - que logicamente debe hacer descender en mayor grado tanto la T-3 como la T-4 totales, aunque las fracciones libres se modifiquen de forma más moderada, y por distinto mecanismo.

3.- TSH BASAL.- En la tabla XIV, y figura 68 se pueden apreciar las modificaciones sufridas por la TSH basal, en el total de enfermos y en los dos subgrupos, estando en todos los casos los valores dentro del rango normal, tanto en la fase inicial como en la final.

En relación con el distinto sobrepeso, no hay diferencias significativas en ninguna de las fases.

Ahora bien, comparando los valores iniciales con los finales se encuentra tras el ayuno una elevación de los niveles de TSH tanto en el total de enfermos como en los dos subgrupos, si bien existe una diferencia notable, pues mientras que en el III-a la subida es de 18,2 ng/100 ml ($p < 0,05$), en el III-b la diferencia es de 11,4 ng/100 ml ($p = n.s.$). Para el total de enfermos el ascenso es de 15,9 ng ($p < 0,05$).

La mayoría de los autores no encuentran cambios en los niveles de TSH tras el ayuno, lo que no deja de ser sorprendente, si sabemos que baja -y de forma notable como acabamos de ver- la T-3, que es la que mantiene fundamentalmente el feedback negativo directamente con la hipofisis; puesto que aunque es posible que la T-4 intervenga (de forma directa, es decir, no a través de su transformación en T-3) en la regulación de la TSH, su acción parece mucho menos importante, y el que existan receptores para la rT-3 a nivel hipofisario necesita más confirmación.

Algunos de los trabajos más recientes (STOKHOLM y cols 1980; FORD, MUNRO y cols., 1980; BOSELLO y cols., 1980; RABAST y cols., 1980) estudian las variaciones de la TSH tras dietas con

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$\bar{E}x$
INICIAL	> 100%	54,6	30,2	6,1
	< 100%	52,7	19,4	6,3
	TOTAL	52,8	23,9	5,9
FINAL	> 100%	72,8	26,9	10,1
	< 100%	64,1	42,8	9,3
	TOTAL	68,7	34,6	8,9

Tabla XIV.- Variaciones de los niveles de TSH basal, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

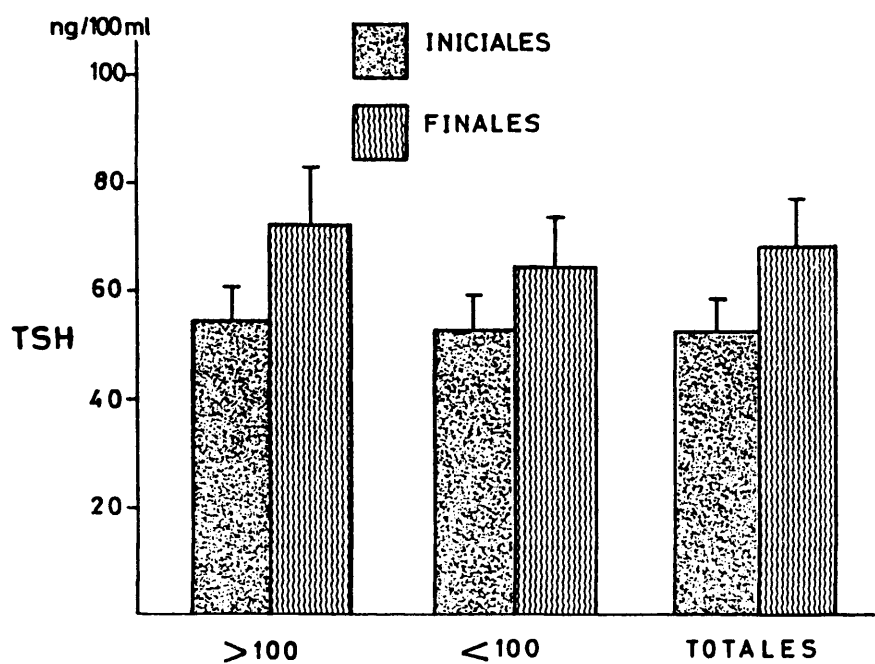


Fig.60.- Representación gráfica de los valores de TSH basal, antes y al final de 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

muy poco contenido calórico, pero no con ayuno absoluto, por lo que aunque las modificaciones que encuentran en los niveles de T-3 son estadísticamente significativas, se quedan después de la dieta en niveles dentro del rango normal, lo que puede mantener el feed-back hipofiso-tiroideo, en un nivel suficiente como para que no se eleve la TSH.

Sin embargo la caída de la T-3 en nuestros enfermos es a niveles subnormales, sobre todo en los de mayor sobrepeso, lo que lógicamente debe inducir una elevación de la TSH basal.

4.- RESPUESTA DE TSH A TRH.- Si no hay unanimidad en las modificaciones de la T-4 y TSH basales, más controversia -- existe al valorar la respuesta de TSH al TRH en obesos, tanto en condiciones basales, como tras el ayuno.

En tanto que algunos autores (VINICK y cols., 1975; -- CARLSON y cols., 1977; CROXSON y cols., 1977; AZIZI, 1978; BUR-- MAN y cols., 1979 y 1980) encuentran una disminución de la res-- puesta de TSH a TRH tras el ayuno; la mayoría (BRAY y CHOPRA, --- 1976; LAMBERTS y cols., 1979; STRATA y cols., 1978; STOKHOLM, -- 1980) no detectan variaciones entre los normales y los obesos, y dentro de estos algunos de los citados no aprecian variaciones -- significativas antes y después del ayuno (LAMBERTS y cols. 1979; STOKHOLM, 1980), si bien en sus trabajos no han sometido a los enfermos a dieta absoluta, sino que les han proporcionado una -- dieta fórmula, con escaso contenido calórico (entre 300 y 350 ca-- lorías/día). Por el contrario otros WILCOX, 1977; FORD, CAMERON y MUNRO, 1980) describen respuestas altas de TSH a TRH en obesida-- des importantes.

En la tabla XV y figura 61, se pueden apreciar los in-- crementos máximos (I.M. = diferencia entre la basal y la máxima respuesta) de la TSH tras el estímulo con TRH.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{x}$
INICIAL	>100%	178,0	110,2	35,4
	<100%	228,1	159,2	37,8
	TOTAL	199,4	130,3	32,5
FINAL	>100%	293,8	90,3	27,7
	<100%	274,5	117,8	30,0
	TOTAL	286,8	102,6	26,5

Tabla XV.- Incremento máximo de TSH al estímulo con TRH, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

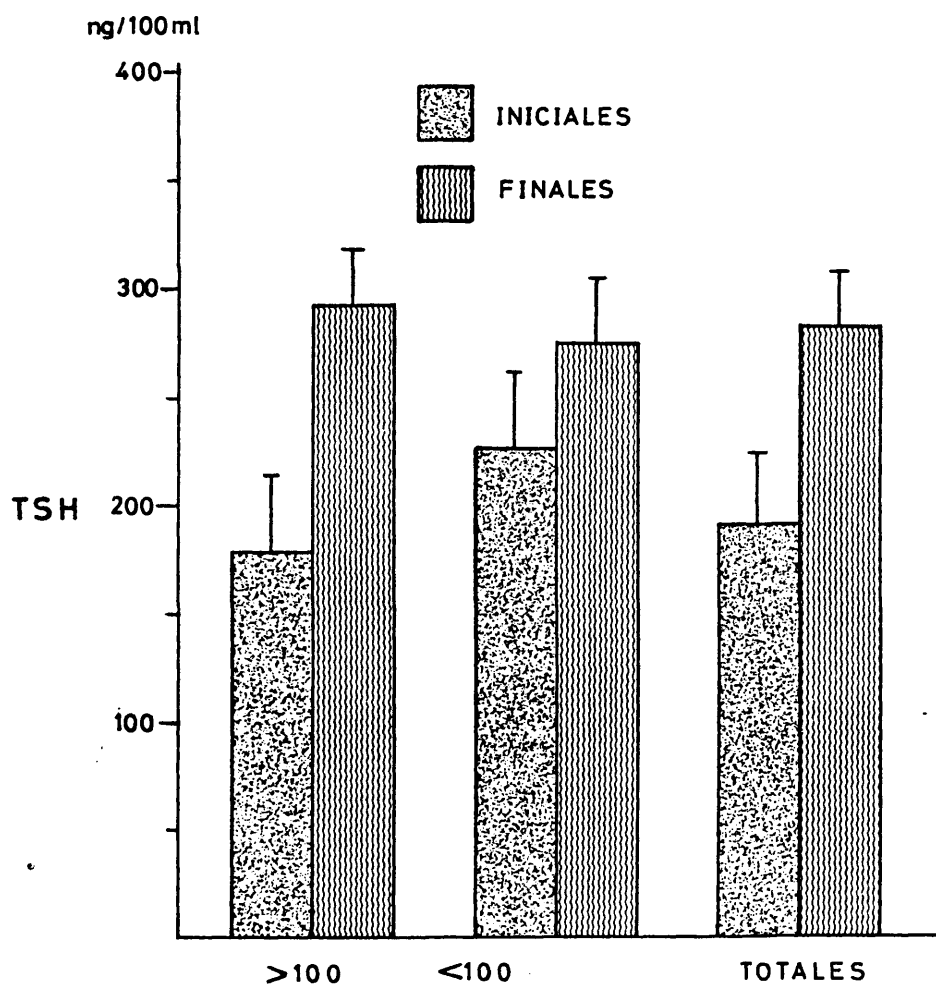


Fig.61.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por la TSH tras el estímulo con TRH, antes y al final de 14 días de ayuno, tanto en el total de enfermos como en relación con el sobrepeso inicial.

En tanto que en la fase inicial el I.M. es más alto en el subgrupo III-b ($\bar{x} = 228,1$; $E\bar{x} = 37,8$) que en el III-a ($\bar{x}=178,0$ $E\bar{x} = 35,4$), después de los 14 días de dieta hídrica el I.M. es mayor en el subgrupo III-a ($\bar{x} = 293,8$; $E\bar{x} = 27,7$) que en el III-b ($\bar{x} = 274,5$; $E\bar{x} = 30,0$), si bien en ninguna de las dos fases, la diferencia es estadísticamente significativa.

La explicación de esto se facilita si revisamos las cifras de la T-3 de la tabla XII. Se ve que los niveles iniciales eran más altos en el subgrupo III-a que en el III-b, y al final la situación se había invertido, ya que en los primeros la pérdida había sido mayor, no solo en porcentaje de pérdida con respecto a la basal, sino también en cifras absolutas. Es decir, que según nuestros resultados, coinciden aquellas situaciones en que son más altos los niveles de T-3, con las cifras más bajas de TSH y viceversa, como en principio es lógico.

Vistas en conjunto las respuestas, todas están dentro del rango normal de los sujetos sin sobrepeso, salvo los del subgrupo III-a, que en la fase final, tienen una elevación ligeramente mayor de la que encontramos en los normales, indicando así que este grupo de enfermos, tras el ayuno, quedan en una situación, transitoria pero evidente, de hipotiroidismo primario, como una mejor forma de adaptación a la situación de rápida e importante pérdida de peso.

Existe una diferencia con significación estadística muy alta ($p<0,01$), al comparar los I.M. iniciales con los finales en el subgrupo III-a, y también, aunque más moderada ($p<0,05$) en el III-b. Para el total de enfermos, también es muy alta ($p<0,01$). Confirman estas diferentes respuestas, los hallazgos antes dichos para las determinaciones basales, y están claramente relacionados con las modificaciones de la T-3.

Si analizamos, no los incrementos, sino las respuestas

máximas, del total de los enfermos en los distintos momentos del test del TRH (figura 62), encontramos que tanto en la fase inicial como en la final, la respuesta máxima es mayor a los 15 minutos que a los 30, es decir, es una respuesta precoz, que es lo contrario de lo que ocurre en los disturbios hipotalámicos. MUNRO y COLS. (1980), han encontrado elevaciones más intensas de TSH al TRH en sujetos obesos, comparados con los normales, y tanto a los 20 como a los 60 minutos, sugiriendo la existencia de una disfunción hipotalámica, que por otra parte nunca ha sido demostrada, y que explicaría la persistencia de la respuesta por ellos encontrada. Aun aceptando esta explicación, habría entonces que saber por qué tienen una respuesta en condiciones basales también alta a los 20 minutos. En nuestros enfermos, como ya hemos indicado, la respuesta en la fase inicial, esta dentro del rango normal para sujetos sin sobrepeso y sin evidencia de hipotiroidismo primario ni terciario, y el patrón de respuesta es asimismo normal, es decir, más alta a los 15 que a los 30 minutos.

Si comparamos los valores iniciales con los finales, en los distintos momentos del test del TRH, observamos que también la máxima diferencia de respuesta se produce a los 15 minutos --- ($p < 0,01$), mientras que a los 30 minutos, aunque la respuesta es también mayor en la fase final que en la inicial, la diferencia no es valorable ($p = n.s.$). Como indicábamos al hablar de los I.M. los niveles alcanzados por la TSH tras el estímulo con TRH, después del ayuno, son más altos del rango normal, pero pensamos que esta situación no es consecuencia de un disturbio hipotalámico, sino consecuencia de las modificaciones, antes dichas, que sufren las hormonas periféricas.

Durante mucho tiempo se ha dado gran importancia a las alteraciones de la función tiroidea en la génesis de la obesidad. Cuando se utilizaban pruebas tan indirectas y poco fiables de la función tiroidea, como la medida del metabolismo basal, y tras observar que muchos obesos lo tenían bajo (ahora sabemos que es

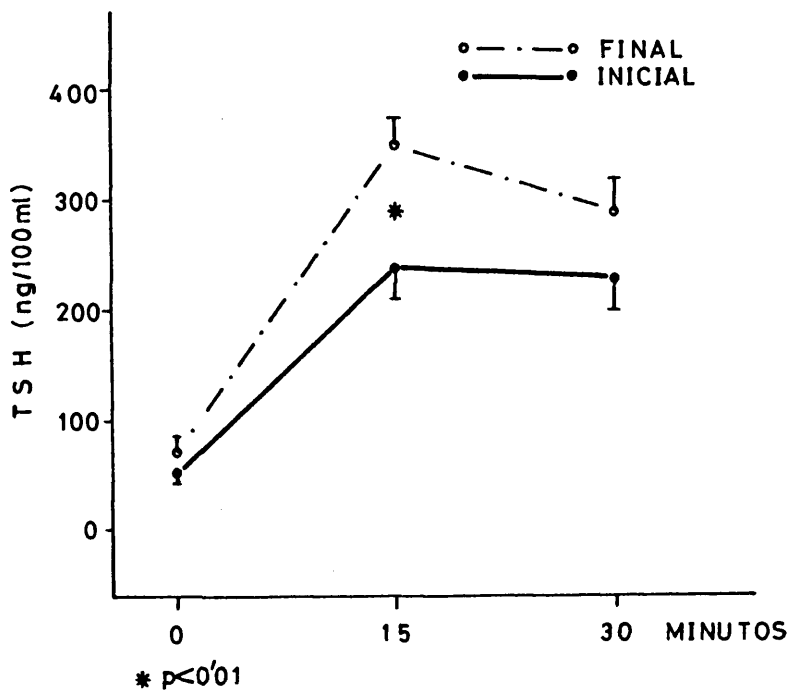


Fig.62.- Representación gráfica de las respuestas de TSH al estímulo con TRH, a distintos tiempos, antes y al final de 14 días de ayuno.

normal en ellos, si se compara con la superficie corporal; BRAY y cols., 1976), se concluyó que los obesos tenían un cierto grado de hipotiroidismo.

En la actualidad estudios de multitud de autores (FAGGIANO y cols., 1974; MARTINO y cols., 1974; BRAY y cols., 1976; STRATA y cols., 1978; FORD y cols., 1980; NOPPA y cols., 1980, y muchos más), midiendo tanto los niveles de hormonas periféricas, como TSH basal y su respuesta al TRH, confirman la normalidad de la función tiroidea en la obesidad.

Nuestros resultados así lo indican también, en sujetos con grandes obesidades.

Sin embargo, tras la dieta hídrica prolongada durante 14 días, lo que supone una importante y rápida pérdida de peso, en nuestra experiencia los enfermos quedan en una situación de hipotiroidismo primario, de caracter funcional transitorio, pues como ha sido demostrado (JUNG y cols., 1980), las modificaciones de las hormonas tiroideas provocadas por el ayuno, desaparecen ya a los 3 días de la realimentación.

B.- FUNCION PRL.-

En la tabla XVI, y figura 63, se aprecian los valores basales de PRL en los distintos subgrupos de enfermos y en el total de los mismos.

En el subgrupo III-a los valores son algo más bajos -- (\bar{x} = 12,4; $E\bar{x}$ = 5,0 en la fase inicial y \bar{x} = 11,8; $E\bar{x}$ = 3,8 en la final), que en el III-b (\bar{x} = 15,1; $E\bar{x}$ = 4,8 en la fase inicial y \bar{x} = 14,1; $E\bar{x}$ = 4,4 en la final), pero sin que existan diferencias valorables ($p = n.s.$) en ningún momento.

Comparando los niveles iniciales con los finales, se

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{X}$
INICIAL	> 100%	12,4	5,1	5,0
	< 100%	15,1	6,5	4,8
	TOTAL	13,7	5,9	4,5
FINAL	> 100%	11,8	8,9	3,8
	< 100%	14,1	7,2	4,4
	TOTAL	13,6	18,0	3,0

Tabla XVI.- Variaciones de los niveles de PRL basal, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y -- tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

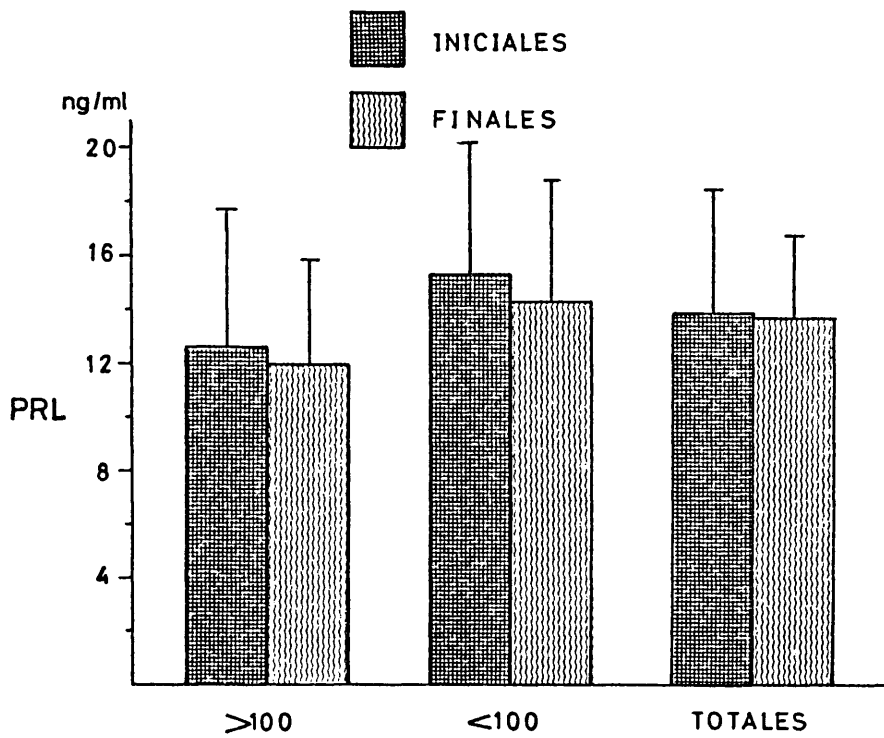


Fig.63.- Representación gráfica de los niveles de PRL basal, antes y al final de 14 días de dieta hídrica, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

observa una mínima caída en los dos subgrupos, pero sin significación estadística.

Coincide esto con los datos de la literatura y así salvo excepciones, como GAVIEZEL y cols., (1980) que encuentran niveles basales bajos de PRL en obesas, es unánimemente aceptado que son normales (VINICK y cols., 1974; WILCOX, 1977; LAMBERTS y cols., 1979; KOPELMAN y cols., 1979 y 1980). JACOBELLI y cols., (1980) en un numeroso grupo de obesos (79 enfermos) no encuentra correlación entre el grado de obesidad y las basales de PRL que son normales. NOPPA y cols. (1980) tampoco encuentran correlación entre ambos parametros.

En lo que se refiere al I.M. de PRL tras el estímulo con TRH (tabla XVII y figura 64), la respuesta es algo menor en el subgrupo III-a ($\bar{x} = 61,7$; $E\bar{x} = 9,2$) que en el III-b ($\bar{x} = 68,2$; $E\bar{x} = 8,4$) en la fase inicial, y esta situación se mantiene en la fase final ($\bar{x} = 56,2$; $E\bar{x} = 11,5$ en el subgrupo III-a y $\bar{x} = 62,8$; $E\bar{x} = 10,4$ en el III-b), sin que en ningún caso las diferencias entre los dos subgrupos sean estadísticamente significativas. En todos los casos la respuesta está dentro del rango normal.

Comparando los niveles de la fase inicial con los de la final, se aprecia que existe una disminución del incremento en la fase final pero no valorable ($p = n.s.$).

Los datos de la literatura son variables. Así, en tanto que CARLSON y cols. (1977) publican respuestas normales en obesas, tanto antes como después del ayuno, FINER y cols. (1980) encuentran que el ayuno suprime la liberación de PRL inducida por - TRH.

LAMBERTS y cols. (1979) encuentran resultados similares a los nuestros, con moderada disminución de la respuesta tras el ayuno, si bien con la diferencia de que en sus casos existía sig-

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{x}$
INICIAL	>100%	61,7	30,1	9,2
	<100%	68,2	32,1	8,4
	TOTAL	64,6	31,8	8,2
FINAL	>100%	56,2	34,6	11,5
	<100%	62,8	20,4	10,4
	TOTAL	59,2	27,1	9,7

Tabla XVII.- Incremento máximo de los niveles de PRL al estímulo con TRH, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

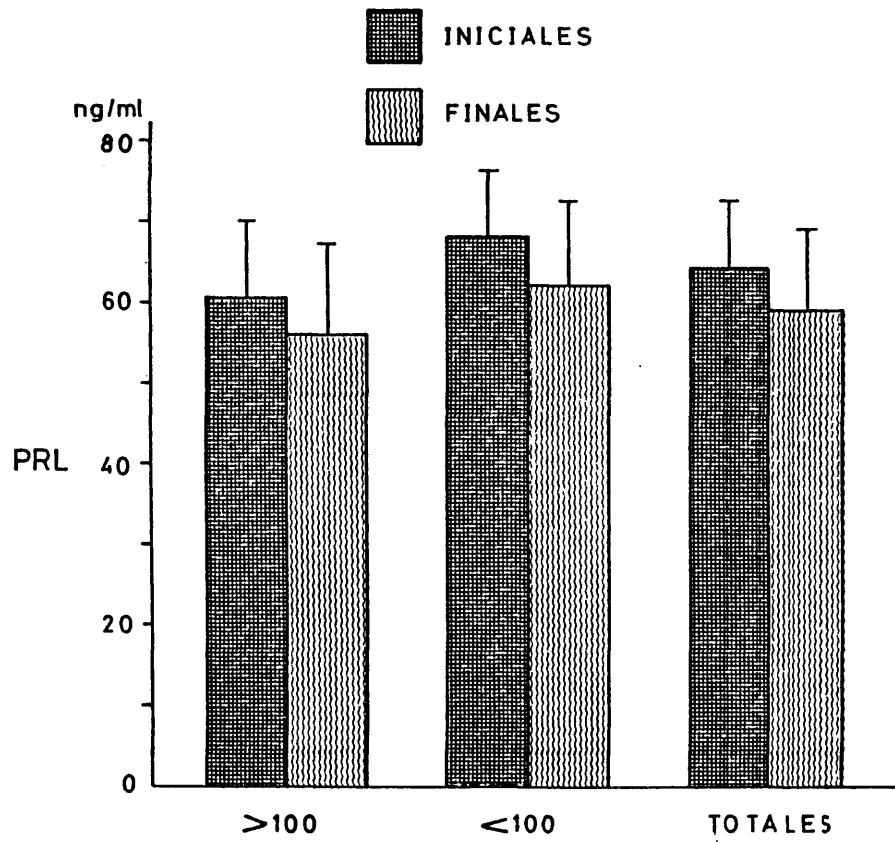


Fig.64.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por la PRL tras el estímulo con TRH, antes y al final de 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

nificación estadística ($p < 0,025$) que nosotros no hemos obtenido. Similares resultados encuentra GAVIEZEL y cols. (1980).

KOPELMAN y cols. (1979 y 1980) encuentran respuestas normales de PRL tras TRH, si bien describen dos tipos de respuesta de PRL a la hipoglucemia insulínica en grandes obesos. Un grupo de enfermos, que no respondían en absoluto y que tenían la característica común de haber iniciado la obesidad en la infancia, y otro grupo en el que la respuesta era incluso superior a lo normal, existiendo en 7 de los 9 enfermos de este grupo el antecedente de iniciación de la obesidad en la adolescencia o más tarde. - MICIC y cols. (1980), han confirmado estas dos formas de respuesta. Como continuación del estudio, KOPELMAN y cols. (1980) han demostrado que tras importante pérdida de peso, no mejora la respuesta a la hipoglucemia en los enfermos que no respondían, postulando la hipótesis de la posible existencia de dos tipos de obesidad: - los que no responden son considerados como afectados de un desorden hipotalámico debido a una anormalidad básica, posiblemente de origen genético.

A 4 de nuestras enfermas (dos con obesidad iniciada en la infancia y dos en la vida adulta) con sobrepesos entre 118 y 124%, las hemos hecho tomas de sangre para determinar PRL, durante el test de la hipoglucemia insulínica, tanto en la fase inicial, como tras los 14 días de ayuno. No hemos obtenido respuesta ni en los dos que habían iniciado la obesidad en la infancia, ni en los que la iniciaron en la edad adulta, y eso ocurría tanto en la fase inicial como en la final. No podemos sacar conclusiones válidas, por el escaso número de casos, pero en principio nos parece que los trabajos de KOPELMAN necesitan más confirmación.

En la figura 65, se exponen gráficamente las respuestas en los distintos tiempos, viéndose que no existen diferencias valorables ($p = n.s.$) en ningún momento, entre las fases inicial y final, aunque en esta los niveles son algo más bajos.

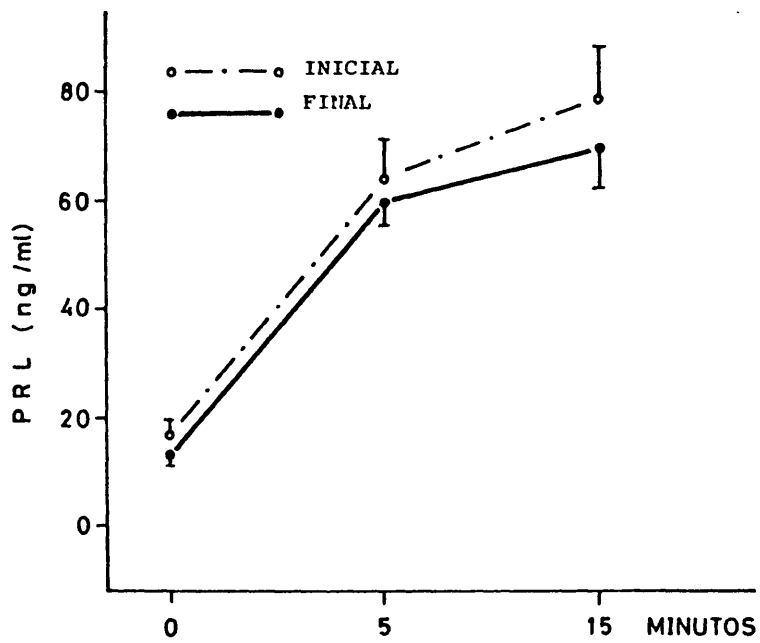


Fig.65.- Representación gráfica de las respuestas de la TSH al estímulo con TRH, antes y al final de 14 días de ayuno.

Podemos concluir que aunque se ha descrito una influencia directa de la ingesta de alimentos sobre los niveles de PRL circulantes en algunas especies, viéndose que disminuían de forma importante tras el ayuno en ovejas (DRIVER y cols., 1974), vacas (JOKE, 1970), cabras (MCATTEE y cols., 1971) y en ratas -- (CAMPBELL y cols., 1977) y volvían a lo normal tras la realimentación, estos hallazgos no pueden ser aplicados a los humanos y que la función PRL debe ser considerada como normal en las personas afectas de obesidad.

Es posible que algunas de las modificaciones encontradas en los distintos trabajos, puedan estar mediadas por las modificaciones de los estrógenos. Sabemos que estos pueden causar un incremento en la síntesis y liberación de PRL, y puesto que hasta un 10 a un 15% de la aromatización extragonadal de andrógenos a estrógenos ocurre en el tejido adiposo, podría hipotetizarse que la disminución de la masa adiposa tras el ayuno, bajaría la concentración de estrógenos y se reduciría así el estímulo sobre la liberación de PRL. Esto no deja de ser una hipótesis, que necesita confirmarse, pues ni la disminución del volumen de adipocitos, es tan intensa, como para afectar de forma importante a la síntesis de estrógenos, ni estos constituyen el único estímulo, ni siquiera el más importante, para la liberación de PRL.

C.- FUNCION SOMATOTROPA (GH o STH).-

Las modificaciones de la GH basal se pueden apreciar en la tabla XVIII, y figura 66. Los niveles son ligeramente más altos en el subgrupo III-b ($\bar{x} = 2,0$; $E\bar{x} = 0,4$), que en el III-a ($\bar{x} = 1,4$; $E\bar{x} = 0,3$) en la fase inicial y también en la final ($\bar{x} = 2,4$; $E\bar{x} = 0,6$ para el III-b y $\bar{x} = 2,2$; $E\bar{x} = 0,5$ para el III-a), pero sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Todos los valores están dentro del rango normal, para sujetos adultos no obesos.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	\bar{E}_x
INICIAL	> 100%	1,4	0,7	0,3
	< 100%	2,0	1,2	0,4
	TOTAL	1,7	1,0	0,2
FINAL	> 100%	2,2	2,2	0,5
	< 100%	2,4	2,3	0,6
	TOTAL	2,3	2,2	0,5

Tabla XVIII.- Variaciones de los niveles de GH basal, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

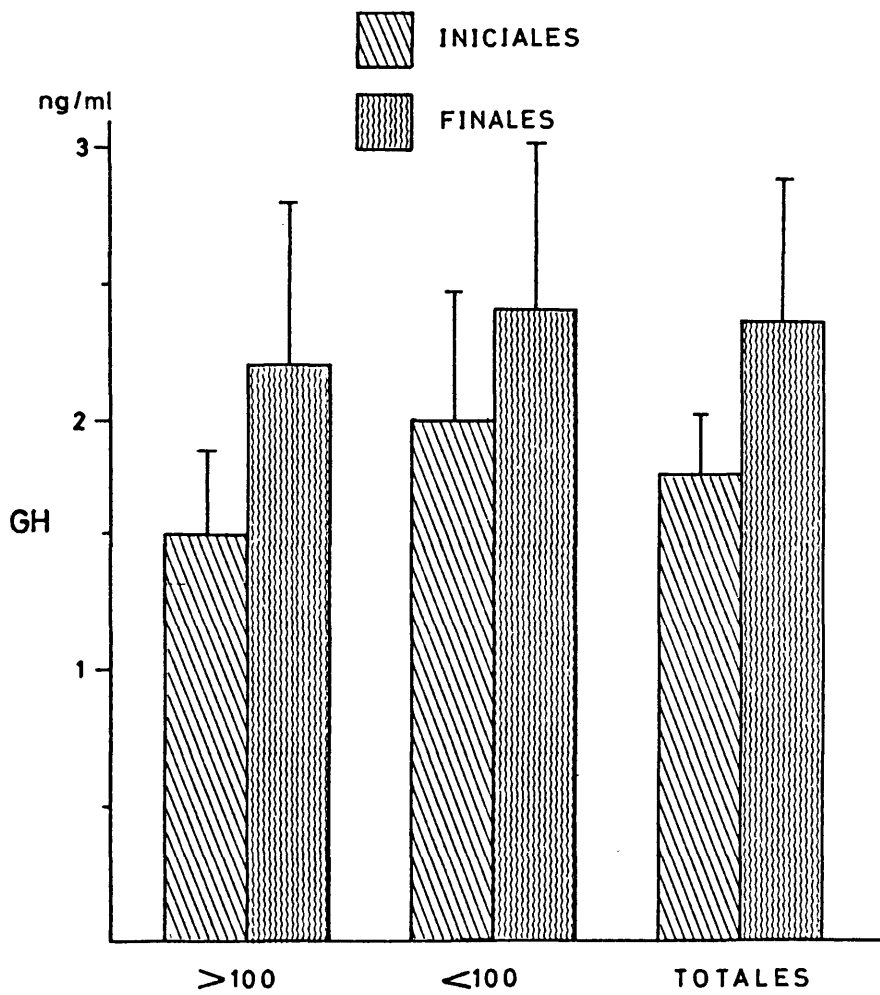


Fig.66.- Representación gráfica de los niveles de GH basal, antes y al final de 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

Comparando los niveles iniciales y los finales, vemos que estos son algo más altos, aunque sin valor estadístico ($p = n.s.$). La explicación de estas pequeñas diferencias puede explicarse por los más bajos niveles de glucosa tras el ayuno, lo que supone un mayor estímulo para la secreción de GH.

En la tabla XIX y figura 67, se pueden apreciar las modificaciones vistas en nuestros enfermos, con expresión de los I.M. de la GH tras la hipoglucemia insulínica. En la fase inicial el I.M. es comparable al de los normales, tanto en el total de los enfermos como en los dos subgrupos, si bien es mayor en el subgrupo III-b ($\bar{x} = 18,2$; $E\bar{x} = 2,9$) que en el III-a ($\bar{x} = 14,2$; $E\bar{x} = 2,5$), sin que estas diferencias tengan valor estadístico.

En la fase final se aprecia el mismo patrón de respuesta, y así en el subgrupo III-b el I.M. es mayor ($\bar{x} = 10,3$; $E\bar{x} = 2,08$) que en el III-a ($\bar{x} = 5,5$; $E\bar{x} = 2,4$) sin que tampoco las diferencias sean valorables ($p = n.s.$).

Los primeros trabajos de la literatura sobre la conducta de la GH en los obesos, indicaban que la secreción era normal en condiciones basales, pero la respuesta al estímulo estaba disminuida, retrasada o anulada (FALLUCA y cols., 1975).

Sin embargo más tarde se han ido describiendo respuestas variables. Así, BRAGUINSKY y cols. (1980) observan que la respuesta de la GH a la L-dopa es menor en los obesos que en los normales, en tanto que al ejercicio responden los obesos normalmente, quizá porque la secreción de GH inducida por el ejercicio se haga con muy poca o nula participación dopaminérgica. GAVIEZEL y cols. (1980) encuentran que la liberación que normalmente se produce durante las fases 3 y 4 del sueño está abolida en los obesos. MICIC y cols. (1980) ven dos tipos de respuesta de la GH a la hipoglucemia, similares a las antes descritas para PRL y en tanto unos obesos no responden, otros tienen una respuesta que -

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{x}$
INICIAL	> 100%	14,2	6,9	2,5
	< 100%	18,2	18,3	2,9
	TOTAL	14,5	9,4	2,3
FINAL	> 100%	5,5	4,1	2,4
	< 100%	10,3	10,4	2,0
	TOTAL	7,3	7,7	2,0

Tabla XIX.- Incremento máximo de GH al estímulo de la hipoglucemia insulínica, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

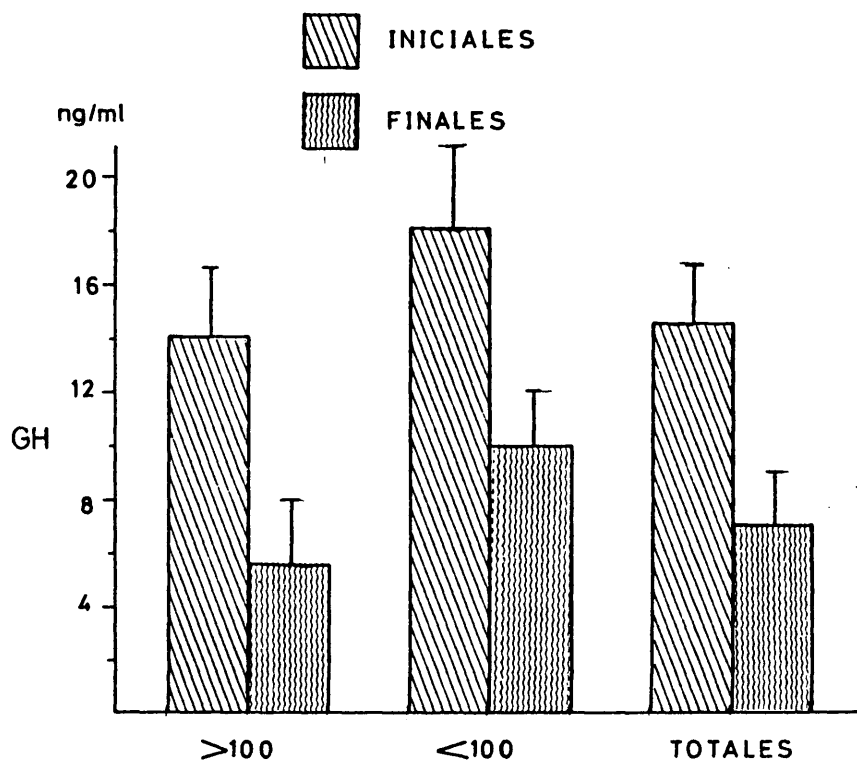


Fig.67.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por la GH al estímulo de la hipoglucemia inducida por insulina, antes y al final de 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

no varía de forma estadísticamente significativa de la de los normales. WIDHALM y cols. (1980) que hacen un estudio muy completo de la función hipofisaria en muchachos obesos, concluye diciendo que esta es normal y que la GH responde normalmente a la hipoglucemia insulínica.

Ahora bien, en tanto que no hay diferencias valorables en relación con el distinto sobrepeso, en ninguna de las dos fases, si existen al comparar los I.M. de la fase inicial con los de la final, tanto en el total de enfermos, como en cualquiera de los subgrupos ($p < 0,01$).

En la figura 68, en la que se exponen graficamente las respuestas máximas en los distintos momentos de la prueba, se aprecian mejor estas diferencias. Se observa que en tanto en la fase final comienzan con niveles más altos, las curvas posteriormente se cruzan y a partir del minuto 30 después de la administración de la insulina son más altas las cifras en la fase inicial que en la final, con una significación estadística alta ($p < 0,05$) a los 45 minutos y muy alta ($p < 0,01$) a los 60.

Estas variaciones tanto en el incremento como en la respuesta a los distintos minutos, creemos que están explicadas por las modificaciones que sufre la glucemia en las distintas fases. Si analizamos la figura 69 en la que se exponen los valores de la glucemia basal y tras la inyección de insulina i.v. tanto en la fase inicial como en la final, vemos que en la fase inicial parten de unos niveles más altos ($\bar{x} = 91,4$; $E\bar{x} = 3,4$) que en la final ($\bar{x} = 77,4$; $E\bar{x} = 4,1$), existiendo entre ellas una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Esto nos puede explicar porque en la fase final los niveles basales de GH son más altos que en la inicial, como vimos antes. Pero tras la administración de insulina, el descenso es mucho mayor en la fase inicial que en la final, y así en el minuto 30 la diferencia es muy significativa ($p < 0,01$) entre las cifras de la fase inicial ($\bar{x} = 24,8$; $E\bar{x} = 3,1$)

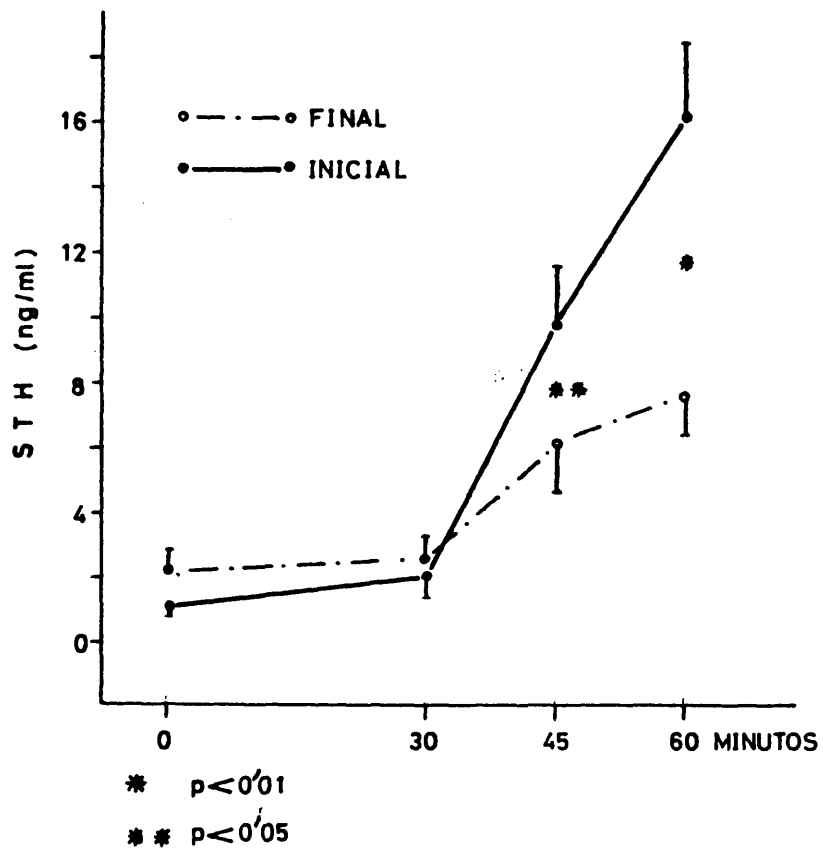


Fig.68.- Representación gráfica de las respuestas de GH 6 STH al estímulo de la hipoglucemia inducida por la insulina, antes y tras 14 días de dieta hídrica.

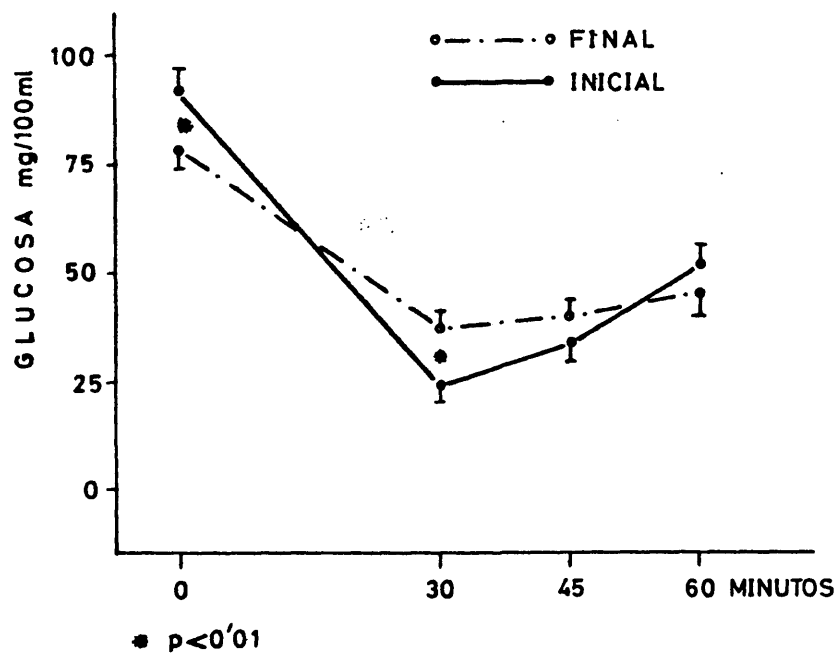


Fig.69.- Representación gráfica de las modificaciones de la glucosa tras la administración de insulina, antes y al final de 14 días de ayuno.

y los finales ($\bar{x} = 37,6$; $E\bar{x} = 2,4$). Esta significación es igualmente válida si lo que comparamos no son las cifras absolutas, sino los tantos por ciento de caída en este tiempo. En el minuto 45 sigue siendo inferior en la fase inicial que en la final, para volver a cruzarse las líneas y a los 60 minutos ser de nuevo más altas en el periodo inicial ($\bar{x} = 52,1$; $E\bar{x} = 4,2$) que tras el ayuno ($\bar{x} = 45,1$; $E\bar{x} = 4,0$), si bien ni en el minuto 45 ni en el 60 las diferencias son valorables ($p = n.s.$).

Puesto que sabemos que uno de los estímulos mayores para la secreción de GH es la concentración de glucosa y que la hipoglucemia estimula su liberación, las modificaciones comentadas para la glucemia nos explican las diferentes respuestas encontradas para la GH en las distintas fases, coincidiendo las mayores elevaciones de GH con los máximos descensos de la glucosa.

D.- FUNCION HIPOFISO SUPRARRENAL.-

1.- CORTISOL BASAL Y RITMO.- En las tablas XX y XXI y figura 70, se exponen las variaciones del cortisol plasmático basal y de su concentración a las 23 horas (ritmo circadiano).

En relación con el cortisol basal se observa que todas las cifras están dentro del rango normal, aunque en algún subgrupo (III-b) en la parte baja de este, en la fase inicial.

Existe una diferencia moderadamente significativa ($p < 0,02$) si comparamos los valores del subgrupo III-a ($\bar{x} = 13,9$; $E\bar{x} = 1,1$) con el III-b ($\bar{x} = 9,2$; $E\bar{x} = 1,2$) en la fase inicial, en tanto que no existe diferencia valorable ($p = n.s.$) en la fase final ($\bar{x} = 15,9$; $E\bar{x} = 1,9$ para III-a y $\bar{x} = 13,2$; $E\bar{x} = 1,3$ para III-b).

Si comparamos los datos de la fase inicial, con sus correspondientes de la fase final, observamos que son algo más al-

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{x}$
INICIAL	>100%	13,9	4,6	1,1
	<100%	9,2	2,1	1,2
	TOTAL	12,2	4,5	1,1
FINAL	>100%	15,9	4,9	1,6
	<100%	13,2	5,0	1,3
	TOTAL	14,4	4,9	1,2

Tabla XX.- Variaciones de los niveles de cortisol basal, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$E\bar{x}$
INICIAL	>100%	5,6	1,9	0,6
	<100%	3,5	1,0	0,7
	TOTAL	4,7	1,9	0,4
FINAL	>100%	8,1	3,2	0,8
	<100%	6,5	3,0	0,9
	TOTAL	7,4	3,1	0,7

Tabla XXI.-Variaciones de los niveles de cortisol a las 23 horas, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

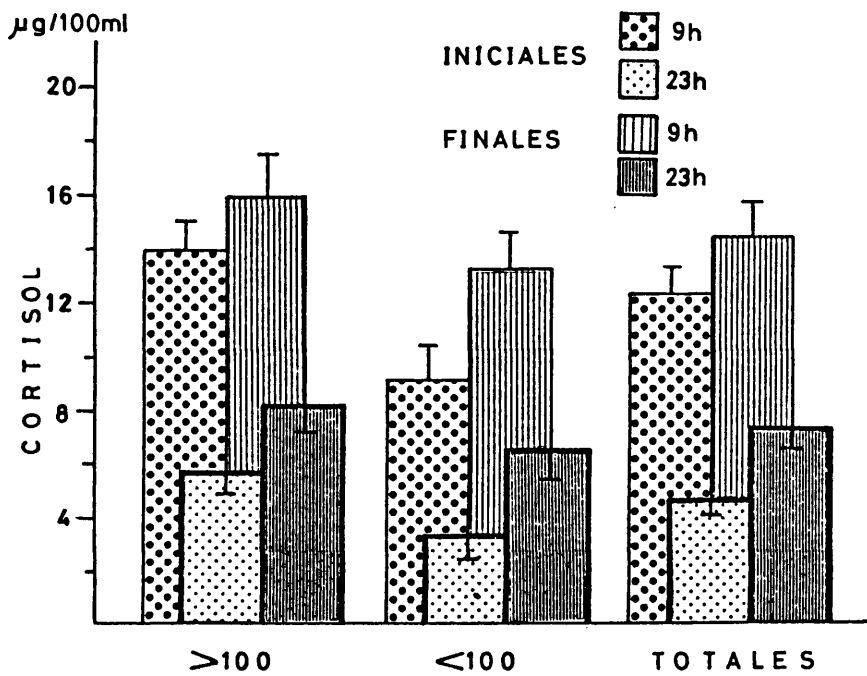


Fig.70.- Representación gráfica de los niveles de cortisol a las 9 y 23 horas (basal y ritmo), antes y tras 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

tos en esta última, pero las diferencias no son significativas.

A las 23 horas, en la fase inicial, los valores son más altos en el subgrupo III-a ($\bar{x} = 5,6$; $E\bar{x} = 0,6$) que en el III-b ($\bar{x} = 3,5$; $E\bar{x} = 0,7$), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En la fase final, ocurre de forma similar, siendo más altos en el subgrupo III-a ($\bar{x} = 8,1$; $E\bar{x} = 0,8$) que en el III-b ($\bar{x} = 6,5$; $E\bar{x} = 0,9$), pero estas diferencias no tienen significación estadística.

Al comparar los valores de las 23 horas, iniciales con los finales, vemos que son más altos tras el ayuno en todos los casos, con una significación estadística alta ($p < 0,01$), tanto para el total de los enfermos, como para cada uno de los dos subgrupos.

Se sabe de hace muchos años, que tanto la tasa de secreción de cortisol (SCHTEINGART y cols., 1965; MIGEON y cols., 1963), como la excreción urinaria de 17-OH y 17-KS (McLEAN BAIRD 1963), están elevados en los obesos, existiendo en ellos una actividad corticoadrenal aumentada, sin que esté clara la causa, si bien parece estar asociada con la sobrealimentación (BOSELLO y cols., 1978).

Recientemente (STOKHOLM y cols., 1980) se ha demostrado que la tasa de filtración glomerular en los obesos es mayor que en los normales ($p < 0,002$), encontrando que en tanto la excreción urinaria de esteroides 17-cetogénicos, no mostraba correlación con la tasa de filtración glomerular, si existía y muy positiva ($p < 0,01$) con la tasa de excreción de cortisol libre. SCHTEINGART y CONN, (1965), encontraron una correlación positiva entre el aclaramiento de creatinina en 24 horas y la excreción urinaria de 17-OH en obesos. Es así muy sugestiva la hipótesis de que el aumento de eliminación urinaria de cortisol y de sus metabolitos, consecutivo al aumento de la filtración glomerular, inhibe al ---

feed-back negativo (por tanto produce acción de estímulo) entre cortisol-factor hipotalámico estimulador del ACTH (CR-F)-hipofisis, manteniendo así una producción diaria total de cortisol aumentada, aunque los niveles de cortisol plasmático sean normales o incluso en la parte baja del rango normal. Nos explicariamos así el porque de los hallazgos antes dichos de los niveles basales de cortisol, que si bien están dentro del rango normal para nuestros valores, en algunos momentos están en la parte baja de este y también el porque suben tras los 14 días de ayuno, al cabo de los cuales se ha producido una disminución de la filtración glomerular. Es nuestro proposito investigar en el futuro como se modifica la excreción urinaria de cortisol libre tras el ayuno, en relación con las variaciones de la tasa de filtración glomerular.

STAIN y cols. (1980) observan que la concentración media de cortisol plasmático en 24 horas, muestra una correlación lineal inversa con el tanto por ciento del peso ideal en mujeres obesas, sugiriendo que el tejido adiposo de las mujeres obesas contiene receptores para corticosteroides, si bien esta hipótesis necesita más confirmación. Es posible que esta correlación inversa pueda ser explicada por las variaciones en la eliminación de cortisol, secundarias a la filtración glomerular aumenta da.

La hiperactividad adrenocortical, sobretodo de glucocorticoides, en los obesos, puede contribuir a la intolerancia a la glucosa. Es sabido que la administración de cortisol induce una progresiva resistencia a la insulina y en cultivos de tejido se demuestra que la mejoría del metabolismo de la glucosa, conseguido con la insulina, puede ser totalmente impedido por la administración simultánea de cortisol, en tanto que el cortisol solo ejerce un mínimo efecto sobre el metabolismo de la glucosa. Ni la lipólisis basal, ni el efecto lipolítico agudo provocado por la noradrenalina, aumenta por la presencia de cortisol, lo que -

demuestra que el cortisol antagoniza el efecto metabólico de la insulina en el tejido adiposo humano, aunque aisladamente tenga un efecto menor (CIGOLINI y cols., 1978; SJÖSTRÖM, 1978).

Los trabajos viendo las modificaciones del ritmo de -- cortisol tras el ayuno, son escasos. En nuestros enfermos hemos observado una disminución del ritmo circadiano tras el ayuno, de forma que en tanto que en la fase inicial la caída era para el - total de los enfermos del 61%, con mínimas variaciones en los dos subgrupos; tras el ayuno solo baja un 49,4% manteniéndose cifras superiores a los 7 mcg/100 ml. Si los criterios de normalidad del ritmo son que la caída sea superior al 60% y la cifra absoluta no supere los 7 mcg., vemos que tras el ayuno se altera, si bien de forma moderada, el ritmo circadiano del cortisol. GALVAO-TELES, GRAVES y BURKE (1976), encuentran resultados semejantes a los -- nuestros en 10 obesos, tras 7 a 11 días de ayuno total, tanto para el cortisol total como para el no ligado. En su trabajo no encontraba explicación clara para ello, hipotetizando que podría -- ser consecuencia del stress provocado por el ayuno, si bien no encontraba ningún signo clínico de stress (tampoco en nuestros enfermos lo hemos observado) que hiciera verosímil este mecanismo. Otra posibilidad por el postulada era la influencia de la intensa cetonuria durante el ayuno. A favor de esta posibilidad estaba el que el ritmo alterado del cortisol se normalizaba muy rápidamente tras la toma de glucosa durante dos días, siendo en estas condi-- ciones el cambio más llamativo la desaparición de la cetonuria. - Es posible que igual que con el ácido úrico, los cuerpos cetóni-- cos interfirieran con la eliminación de cortisol y cooperen a mante-- ner esos niveles más altos que encontramos no solo por la noche - sino también en situación basal.

Sin embargo nos parece lo más probable que la pérdida - del ritmo esté más en relación con la propia situación de ayuno - absoluto, habiéndose demostrado tanto en ratas (JOHNSON y cols., 1973), como en ratones (NELSON y cols., 1975) y en primates (SULZ

MAN y cols., 1977), alteraciones del ritmo circadiano de los corticosteroides en relación con periodos de ayuno o con modificaciones en el horario de las comidas. KRIEGER y cols. (1977) y -- KRIEGER (1979), confirman la ausencia del ritmo, o las modificaciones del mismo en diversas situaciones patológicas, tras variaciones en la periodicidad de las comidas. FERNSTROM (1979) estudiando la influencia de las variaciones circadianas de la concentración de aminoácidos en plasma, sobre la síntesis de monoaminas en el cerebro, encuentra una correlación positiva muy alta - entre ambos factores, observando además que tanto los niveles de tirosina como los de triptofano (substratos para la síntesis de noradrenalina y serotonina respectivamente) disminuyen de forma muy intensa tras la dieta pobre en proteínas, siguiendo la noradrenalina y serotonina, modificaciones similares a las de sus respectivos precursores, postulando la hipótesis de que la secreción de hormonas hipofisarias y su ritmicidad esté básicamente influenciada por la composición de la dieta y por la periodicidad de la toma de alimentos, actuando sobre la actividad sináptica de los neurotransmisores cerebrales.

En nuestros enfermos, con régimen de ayuno absoluto, la falta de los substratos básicos para la síntesis de neurotransmisores, podría explicar los hallazgos descritos, si bien no se puede excluir categóricamente la posible influencia de algunos de los factores antes citados.

2.- CORTISOL TRAS ESTIMULO.- Los datos referentes a los I.M. experimentados por el cortisol tras el estímulo con Nuvacthen se aprecian en la tabla XXII y figura 71. No existen diferencias estadísticamente significativas ni en la fase inicial ($\bar{x} = 20,2$; $E\bar{x} = 1,8$ para el subgrupo III-a y $\bar{x} = 19,5$; $E\bar{x} = 1,7$ para el III-b), ni en la final ($\bar{x} = 17,5$; $E\bar{x} = 2,8$ para III-a y $\bar{x} = 14,5$; $E\bar{x} = 2,4$ para III-b), en la comparación de los distintos subgrupos dentro de la misma fase. Tampoco si se comparan -- los mismos subgrupos en relación con las distintas fases hay sig

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	\bar{E}_x
INICIAL	>100%	20,2	7,1	1,8
	<100%	19,5	5,5	1,7
	TOTAL	19,9	6,3	1,5
FINAL	>100%	17,5	10,1	2,8
	<100%	14,5	5,6	2,4
	TOTAL	15,7	8,7	2,2

Tabla XXII.- Incremento máximo del cortisol al estímulo con Nuvacthen, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

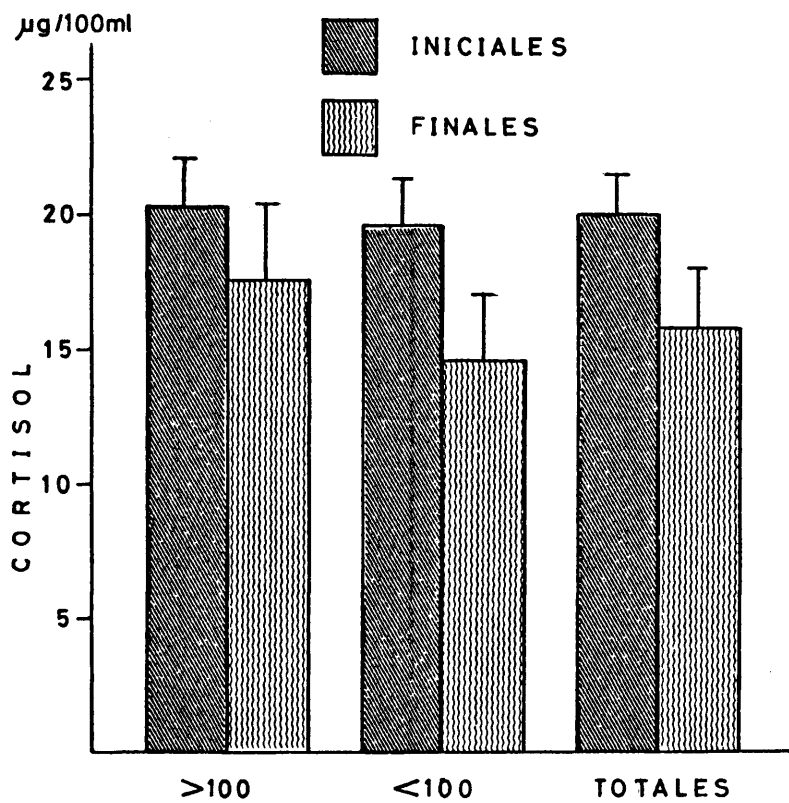


Fig.71.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por el cortisol, tras el estímulo con Nuvacthen, antes y al final de 14 días de dieta hídrica, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

nificación estadística. Como además todos los valores hallados se encuentran dentro del rango de respuesta normal, podemos concluir que existe integridad en la capacidad adrenal para responder al estímulo hipofisario.

En la figura 72, se ven las respuestas en cifras absolutas en los distintos tiempos. La respuesta es normal, subiendo a 26,3 y 32,0 a los 60 y 120 minutos en la fase inicial y a 27,1 y 32,8 mcg/100 ml. en la final, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases.

3.- ACTH BASAL Y RITMO.- En las tablas XXIII y XXIV y figura 73, se pueden apreciar las variaciones que experimenta la ACTH basal (9 horas) y a las 23 horas (ritmo circadiano).

En relación con las cifras basales no existen diferencias estadísticamente significativas si comparamos el subgrupo - III-a con el III-b ni en la fase inicial ni en la final.

Ahora bien, al comparar los valores iniciales con los finales, encontramos que tanto en cualquiera de los dos subgrupos, como en el total de los enfermos, los valores finales son más altos ($\bar{x} = 36,6$; $E\bar{x} = 12,8$ para el III-a y $\bar{x} = 52,7$; $E\bar{x}=15,1$; para el III-b) que los iniciales ($\bar{x} = 32,8$; $E\bar{x} = 7,4$ para el III-a y $\bar{x} = 42,7$; $E\bar{x} = 13,1$ para el III-b), y aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, vemos que guardan un paralelismo absoluto con lo que ocurría con el cortisol y la explicación es lógicamente la misma. Si la excreción urinaria de 17-hidroxisteroides y de cortisol libre está incrementada en la obesidad -por influencia más o menos directa e importante del aumento de la tasa de filtración glomerular- y consecutivamente umenta la tasa de secreción diaria de cortisol, como hemos visto antes que estaba demostrada, (SCHTEINGART y cols., 1965), es obvio que todas estas variaciones tienen que estar mediadas por el mecanismo de aumento primario del CR-F para intentar compensar -

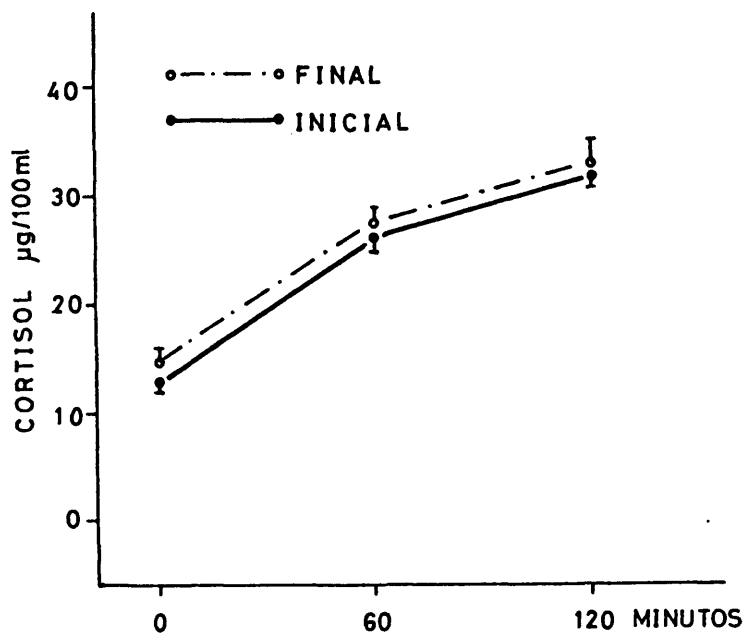


Fig.72.- Representación gráfica de las respuestas a distintos tiempos del cortisol tras estímulo con Nuvacthen antes y al final de 14 días de ayuno.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	$\bar{E}\bar{x}$
INICIAL	>100%	32,2	19,1	7,4
	<100%	42,7	27,5	13,1
	TOTAL	36,5	23,5	9,8
FINAL	>100%	36,6	15,0	12,8
	<100%	52,7	32,5	15,1
	TOTAL	41,5	24,4	10,9

Tabla XXIII.- Variaciones de los niveles de ACTH basal, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	\bar{EX}
INICIAL	>100%	14,3	8,0	4,1
	<100%	19,1	19,1	3,0
	TOTAL	15,4	13,8	3,6
FINAL	>100%	15,5	6,4	4,9
	<100%	21,3	19,9	9,4
	TOTAL	17,0	14,7	6,9

Tabla XXIV.- Variaciones de los niveles de ACTH a las 23 horas, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

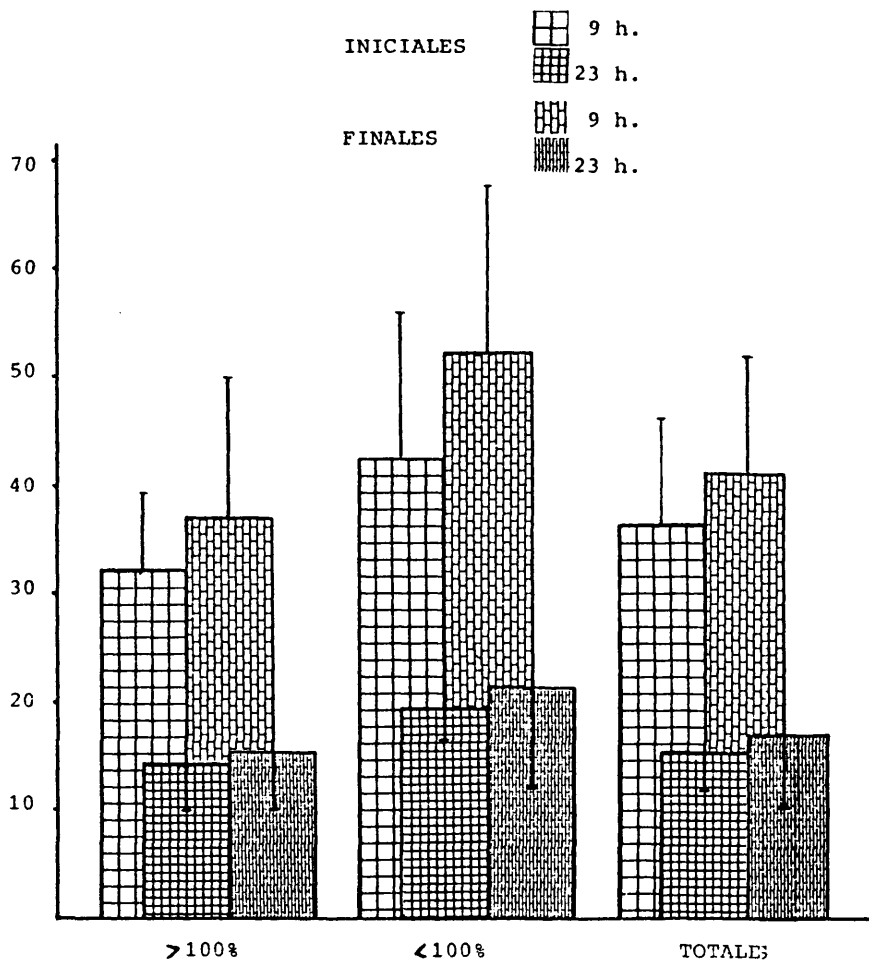


Fig.73.- Representación gráfica de los niveles de ACTH a las 9 y 23 horas (basal y ritmo), en la fase inicial y tras 14 días de ayuno, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

la mayor pérdida de cortisol, y consecutivamente aumento de ACTH.

A las 23 horas se aprecia un importante descenso del nivel de ACTH que es muy similar para los dos subgrupos tanto en la fase inicial (caída del 55,6% en el III-a y del 55,2% en el III-b), como en la final (caída del 57,7% en el III-a y del 59,6% en el III-b).

No hay diferencias estadísticamente significativas al comparar un subgrupo con otro dentro de la misma fase, ni tampoco si se correlacionan los mismos grupos en las distintas fases, estando todos los valores dentro del rango de lo normal.

A diferencia de lo que ocurría con el cortisol no hemos apreciado alteraciones del ritmo tras el ayuno, si bien la caída es inferior en todos los casos al 60%, lo que puede ser debido a la hora de la extracción, pues sabemos que las variaciones diarias del ACTH preceden a las de los glucocorticoides (GALLAGHER y cols., 1973), además de las grandes fluctuaciones que tiene el ACTH como consecuencia de su secreción pulsátil.

En conjunto, hemos encontrado el ritmo de ACTH conservado en nuestros enfermos, lo que coincide plenamente con los datos de la literatura, hasta el extremo de que el diagnóstico diferencial que a veces se establece entre la obesidad y la enfermedad o síndrome de Cushing se aclara con un ritmo de ACTH y cortisol, que es normal en los obesos y está alterado en el Cushing.

Los valores de ACTH a las 17 horas (previos a la prueba de la L-8-V) son similares, aunque mínimamente más bajos, que los de las 9 horas, sin que existan diferencias valorables ($p = n.s.$), ni en la comparación de los distintos subgrupos dentro de una misma fase, ni al comparar los mismos grupos en periodos distintos.

4.- ACTH TRAS ESTIMULOS.-

a) ACTH TRAS L-8-V.- En la tabla XXV y figura 74, se aprecian los I.M. de ACTH en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso, tanto en la fase inicial como en la final.

No existen en ningún momento diferencias significativas, siendo los I.M. semejantes en todos los casos y tanto antes como después del ayuno.

Llama la atención el que la respuesta es sistemáticamente menor de lo normal, para lo que no encontramos otra explicación que el que la dosis administrada (la standard de 10 U.I) que es suficiente en cualquier sujeto normal, no lo sea en casos de tan intenso sobrepeso. A favor de ello puede hablar el que - las manifestaciones secundarias (dolores intestinales, palidez, ganas de defecar, etc.) que con frecuencia aparecen tras su administración, no las han tenido nuestros enfermos. No nos ha parecido a pesar de todo prudente aumentar la dosis, por el riesgo que una mayor cantidad, podría suponer para las coronarias.

b) ACTH TRAS INSULINA.- En la tabla XXVI y figura 75 se pueden apreciar las diferencias de I.M. de ACTH tras la hipoglucemia provocada por la insulina.

No existen diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan los subgrupos en relación con el sobrepeso, - ni en la fase inicial, ni en la final.

Sin embargo sí existe ($p < 0,01$) cuando se analizan los datos de la fase inicial con los de la final. En tanto que en la inicial el I.M. es muy amplio (146,2 para el total de los enfermos, y 115,8 y 174,5 para los subgrupos III-a y III-b respectivamente), disminuye hasta caer por debajo del rango normal (26,2: 16,8 y 38,2 para el total y los subgrupos III-a y III-b respecti-

FASE	SOBRE- PESO	\bar{X}	Ds	\bar{Ex}
INICIAL	>100%	19,8	21,3	6,6
	<100%	20,7	26,5	8,8
	TOTAL	20,1	22,8	5,7
FINAL	>100%	18,9	24,7	10,4
	<100%	22,8	37,5	12,2
	TOTAL	21,5	29,0	7,5

Tabla XXV.- Incremento máximo de ACTH al estímulo con L-8-V, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

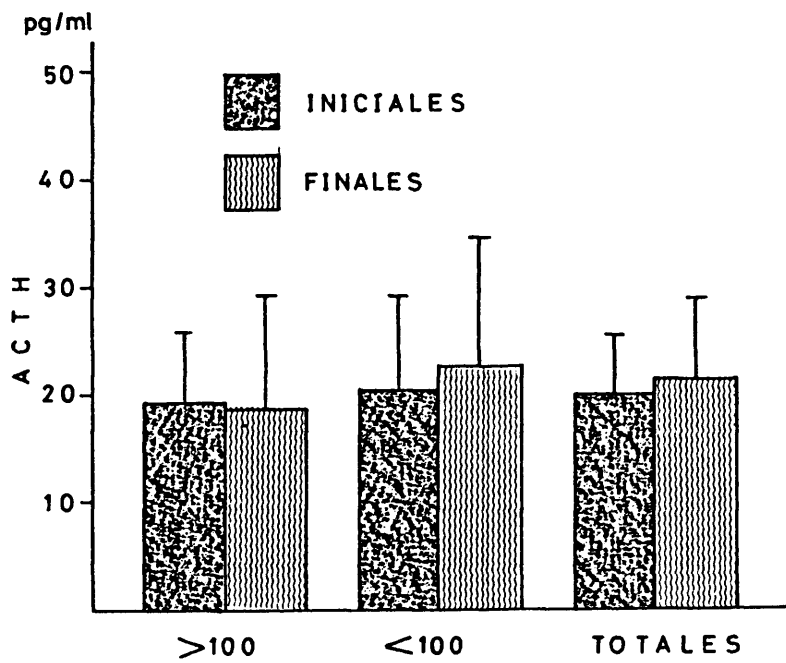


Fig.74.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por ACTH tras estímulo con L-8-V, en las fases inicial y final del tratamiento con 14 días de dieta hídrica, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

FASE	SOBRE- PESO	\bar{x}	Ds	\bar{Ex}
INICIAL	>100%	115,8	160,1	45,6
	<100%	174,5	129,9	41,5
	TOTAL	146,2	143,1	35,8
FINAL	>100%	16,8	24,9	16,7
	<100%	38,2	53,3	12,1
	TOTAL	26,2	39,8	10,2

Tabla XXVI.- Incremento máximo de ACTH al estímulo de la hipoglucemia insulínica, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial, antes y tras tratamiento con dieta hídrica durante 14 días.

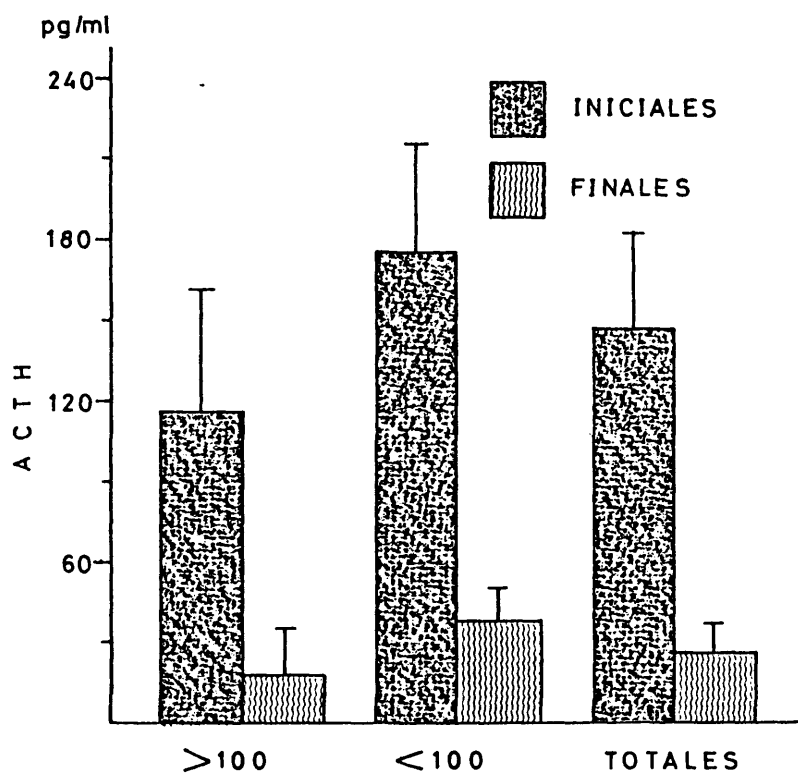
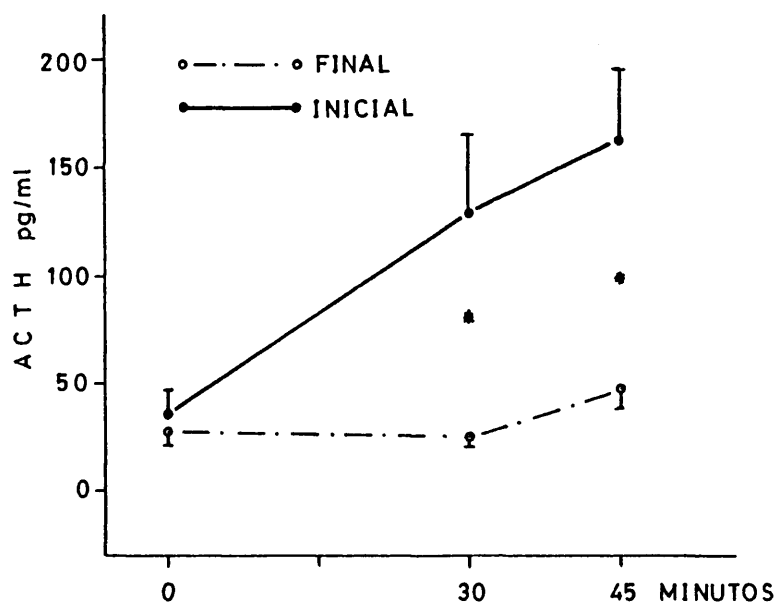


Fig.75.- Representación gráfica de los incrementos máximos experimentados por ACTH tras estímulo con la hipoglucemia inducida por la insulina, antes y al final de 14 días de dieta hídrica, en el total de enfermos y en relación con el sobrepeso inicial.

vamente) al final del tratamiento.

En la figura 76, se aprecian las respuestas en los distintos momentos de la prueba, apreciándose de forma notoria la diferencia de respuesta, tanto a los 30 como a los 45 minutos, - entre la fase inicial como en la final, con una diferencia muy - alta ($p < 0,01$).

Igual que en el caso de la GH, estas diferencias son claramente relacionables con las modificaciones de la glucemia, que como decíamos eran mucho más amplias en la fase inicial (partían de valores más altos y el tanto por ciento de caída -72,9% - era mucho mayor) que en la fase final, en la que partiendo de niveles inferiores solo baja un 51,5%, con respecto a la basal.



* $p < 0.01$

Fig.76.- Representación gráfica de las respuestas que a distintos tiempos ha experimentado el ACTH tras el estímulo con la hipoglucemia inducida por la insulina, en las fases inicial y final de la dieta hídrica.

VIII-APORTACION PERSONAL

c) Conclusiones

CONCLUSIONES

I.- ASPECTOS GENERALES

1.- El tratamiento de la obesidad con dieta hídrica, si bien no debe ser considerado como una forma rutinaria de tratamiento de esta enfermedad, se muestra muy util en un bien seleccionado grupo de grandes obesos (sobrepesos superiores al 50% y fracaso previo del tratamiento convencional), en los que por una u otra causa es preciso conseguir una rápida e importante -- pérdida de peso.

2.- Se consiguen mayores beneficios con periodos más cortos de tiempo de ayuno, que se pueden repetir a intervalos - regulares, que con el mantenimiento de la dieta hídrica durante espacios más prolongados. Este mayor beneficio es no solo en lo que se refiere a la pérdida de peso, sino en la mejoría de otros parametros alterados en la obesidad. Por ello y tras el análisis de los resultados obtenidos en un número importante de enfermos que fueron mantenidos con dieta hídrica durante 32 días, hemos aceptado como periodo de tiempo más útil el de 14 días.

3.- La mayor pérdida de peso se consigue en los enfermos que inicialmente tienen mayor sobrepeso.

4.- No se observan con este proceder terapéutico diferencias significativas en las pérdidas de peso en relación con la edad de iniciación de la obesidad, sea ésta en la infancia, - adolescencia o edad adulta, a diferencia de lo que ocurre con -- otras formas de tratamiento de esta enfermedad, cuando se mantien de forma prolongada.

5.- Se produce tras el ayuno una disminución importante de los niveles de colesterol y de lípidos totales, que es más intensa en los que inicialmente tenían niveles altos, que en los

que lo tenían normal. En los primeros, ya a los 14 días de dieta, los valores se encuentran habitualmente dentro del rango - normal.

6.- Como consecuencia de la intensa lipólisis, se produce una gran elevación de los NEFA y cuerpos cetónicos, que se mantienen tanto tiempo como dure el tratamiento. La elevación de la cetonemia inhibe a los centros del area lateral del hipotálamo, que regulan la sensación de hambre, por lo que los en--fermos no la notan en tanto sigan en ayunas y mejora la tolerancia. Algunos casos han manifestado sensación de estómago vacío pero no de hambre.

7.- Hay una intensa elevación del ácido úrico, en parte consecuencia del catabolismo de las nucleoproteínas y en parte por dificultad para su eliminación por el túbulo renal, al estar interferida por la masiva llegada de cuerpos cetónicos.

8.- La glucemia basal disminuye con la dieta hídrica, como consecuencia de la rápida desaparición de los depósitos de glucogeno, manteniéndose la neoglucogénesis a expensas primero de las proteínas y más tarde de las grasas. La respuesta de la glucemia a la insulina, disminuye de forma significativa tras el ayuno.

9.- Durante el ayuno hay una significativa disminución de los neutrofilos y proporcional aumento del porcentaje de linfocitos, que parece relacionable con la distinta vida media, si bien este aspecto no esta suficientemente aclarado.

10.- No hemos visto modificaciones significativas de la concentración de cloro durante el ayuno, mientras que tanto el sodio como el potasio descienden de forma significativa, si bien quedan siempre dentro del rango normal.

11.- No hemos visto modificaciones valorables en el resto de los parametros estudiados (indicados en el capítulo de material y métodos) durante la dieta.

12.- La tolerancia ha sido buena en todos los casos, sin que en ninguno de los enfermos haya sido preciso añadir ninguna medicación, salvo alopurinol para corregir las elevaciones del ácido úrico.

II.- ASPECTOS HORMONALES.-

13.- La función tiroidea es normal en los grandes obesos, como se demuestra por las concentraciones normales de T-3, T-4 y TSH, así como por la normal respuesta de TSH tras TRH. No hemos encontrado diferencias significativas en relación con el sobrepeso inicial.

14.- Tras la rápida pérdida de peso inducida por el ayuno absoluto se observa:

- a) Disminución estadísticamente muy significativa de los niveles de T-3 a valores subnormales, siendo mayor la caída en los de mayor sobrepeso inicial.
- b) Disminución estadísticamente significativa de los niveles de T-4, mayor en los de más sobrepeso, pero quedando en todos los casos en valores normales.
- c) Elevación de los niveles basales de TSH más manifiesta ($p < 0,05$) en los de mayor sobrepeso, en relación con la mayor caída de T-3 y de T-4. En todos los casos los valores de TSH quedaron dentro del rango normal.
- d) Respuesta mayor de TSH tras TRH en todos los enfer-

mos, siendo en los de mayor sobrepeso la respuesta supranormal, coincidiendo con los enfermos en los que la T-3 y T-4 descendían de forma mas marcada. En todos los casos la máxima respuesta se produce en tiempos precoces (15 minutos), al contrario de lo que sucede cuando la alteración es hipotalámica.

- e) Se produce pues una situación de hipotiroidismo primario tras la brusca pérdida de peso, que es mas manifiesta en aquellos enfermos que inicialmente tienen un mayor sobrepeso.

15.- Los niveles de PRL se mantienen dentro del rango normal, tanto antes como después del ayuno. Es asimismo normal la respuesta de PRL a TRH en todos los enfermos y en las dos fases. Los niveles mínimamente mas bajos tras la dieta, podrían relacionarse con la disminución de la cantidad del tejido adiposo, que daría lugar a una menor conversión de andrógenos a estrógenos, con lo que disminuiría el estímulo estrogénico para la liberación de PRL.

16.- No hemos podido confirmar los hallazgos de KOPELMAN y cols. (1.979 y 1.980) de respuestas variables de PRL al estímulo con hipoglucemia insulínica, en relación con la edad de iniciación de la obesidad. En ninguno de los enfermos estudiados (2 con obesidad iniciada en la infancia y 2 en la edad adulta) hemos obtenido respuesta de PRL con este tipo de estímulo.

17.- La GH o STH es normal en los obesos, sin diferencias en relación con el sobrepeso, manteniéndose también normal tras el ayuno.

18.- La respuesta de la GH a la hipoglucemia insulinica que es normal en la fase inicial, sin diferencias significativas en relación con el sobrepeso, disminuye de forma importante tras el ayuno, siendo estas diferencias consecuencia de la modificación de la respuesta de la glucemia, que partiendo de niveles mas altos en la fase inicial cae mas intensamente, que en la fase final.

19.- Los niveles de cortisol basal y el ritmo circadiano de este, son normales en la obesidad, sin que se encuentren diferencias significativas en relación con el sobrepeso inicial. Ahora bien, en algunos enfermos los niveles basales estaban en la parte baja del rango normal, posiblemente consecuencia del aumento de la tasa de filtración glomerular con aumento de la excreción urinaria de cortisol.

20.- Tras la dieta hídrica los niveles basales (9 horas) suben de forma moderada, aunque dentro de límites normales, en tanto que el ritmo (23 horas), antes conservado, se altera, siendo menor el descenso que en la fase inicial. Muy verosimilmente esto se produce como consecuencia de la propia situación de ayuno, al disminuir los substratos (tirosina y triptófano) para la formación de las monoaminas cerebrales (noradrenalina y serotonina respectivamente) involucradas en la ritmicidad de las hormonas hipofisarias. No hemos objetivado situaciones de stress que pudieran influir de forma desfavorable en el ritmo de cortisol.

21.- La respuesta del cortisol al 1-24 corticotrofina (derivado sintético con acción ACTH) ha sido siempre normal, lo que nos habla de la integridad de la capacidad de respuesta de la adrenal al estímulo hipofisario específico.

22,- Los niveles basales (9 horas) y el ritmo (23 horas) de ACTH son normales en la obesidad, sin que se observen diferencias significativas en relación con el sobrepeso. Tras el ayuno se aprecia una moderada elevación de las cifras de ACTH, con respecto a las de la fase inicial, que es paralela a lo que se observa con el cortisol y que lógicamente tiene el mismo significado y explicación.

23,- La respuesta de ACTH a la L-8-V ha sido muy pobre en nuestros enfermos. Pensamos que esto es debido a que la dosis convencional utilizada, es insuficiente en enfermos que tienen tan intenso sobrepeso.

24,- La respuesta de ACTH a la hipoglucemia inducida por la insulina, ha sido muy variable en relación con la fase estudiada. Antes de iniciar la dieta la respuesta es normal, disminuyendo de forma importante tras el ayuno, de forma similar a lo que ocurría con la GH. Puesto que en ambos casos el denominador común es la menor caída de la glucosa (que parte de niveles mas bajos y queda en niveles mas altos que los respectivos de la fase inicial), es lógico deducir que estas diferentes respuestas están mediadas por ella. No hay diferencia significativa de respuesta en relación con el sobrepeso inicial.

BIBLIOGRAFIA

- ABRAMSON, E.E.- A review of behavioral approaches to weight control.- Beh. Res. Ther., 11:547, 1973.
- ADAMI, S.; FERRARI, G.; GALVANI, L.; COMINACINI, F.; BRUNI, M.; and PELLOSO, V.- Serum thyroid hormone concentrations and weight loss relationships in eight obese women during semistarvation.- J. Endocrinol. Invest., 2:271, 1979.
- AHISKOG, J.E. and HOEBEL, B.G.: Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain. Science, 182: 166, 1973.
- AHISKOG, J.E., RANDALL, P.K. et.al.: Hypotalamic hyperphagia: Dissotiation from hyperphagia following destruction of noradrenergic neurons. Science, 190:399, 1975.
- ALBRINK, M.J.: Chorionic gonadotropin and obesity. Am. J. Clin. Nutr., 22:681, 1969.
- ALEXANDER, J.K.: Acciones reciprocas de los factores de riesgo coronario, hiperlipidemia, hipertensión y obesidad. Triángulo, 14:1, 1975.
- ANGELINI, L.; CAIRELLA, M.; PAPA, F.; SIANI, V., and D'ARCANGELO, E.- Experience with the use of echography in the study and evaluation of adipose tissue.- Third International Congress on Obesity.- Roma, sept., 1980.
- ARNER, P.; ENGFELDT, P.; and OSTMAN, J.- Relationship between lipolysis, cyclic AMP and fat-cell size in human adipose tissue during fasting and in diabetes mellitus.- Metabolism, 28:198, 1979.

- ARTAZA, M.: Fisiopatología cardiovascular de la obesidad. Mesa redonda sobre obesidad. Ed. Sandoz. Madrid, 1975.
- ASHER, P.: Fat babies and fat Children. ARCH.DIS.CHILD. 41:672, 1966.
- ASHWELL, M.; CHINN, S.; STALLEY, S., and GARROW, J.S.- Female fat distribution - a photographic and cellularity study.- Int. J. Obesity, 2:289, 1978.
- ASHWELL, M.; DURRANT, M., and GARROW, J.S.- Does adipose tissue cellularity or the age of onset of obesity influence the response to short-term impatient treatment of obese women?.- Int. J. Obesity, 2:449, 1978.
- ASSIMACOPOULOS-JEANNET, F., SINGH. A. et.al.: Abnormalities in lipogenesis and triglyceride secretion by perfused livers of obese hiperglycaemic (ob/ob) mice: relationship with hiperinsulinaemia. Diabetologia, 10:155, 1974.
- ASSIMACOPOULOS-JEANNET, F. and JEANRENAUD, B.: The hormonal and metabolic basis of experimental obesity. Clin. Endoc. Metabol. 5:337, 1976.
- AZIZI, F.- Effect of dietary composition on fasting-induced - changes in serum thyroid hormones and thyrotropin.- Metabolism, 27:935, 1978.
- BAGDADE, J.D.; MIERMAN, E.L., et. al.: Basal and stimulated insulin levels: comparison of insulinogenic effects of oral glucose and intravenous tolbutamide in nondiabetic and diabetic subjects. Metabolism. 20:1000, 1971.
- BAR, R.S.; GORDON, P.; ROTH, J.; KAHN, C.R.; and MEYTS, P.- Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients. Ef-

- fects of starvation, refeeding, and dieting.- J. Clin. Invest., 58:1123, 1976.
- BARTER, P.J.; NESTEL, P.J.: Plasma free fatty acid transport during prolonged glucose consumption and its relationship to plasma triglyceride fatty acids in man. Jour. of Lipid Research. 13:483, 1972.
 - BECK-NIELSEN, H.; PEDERSEN O.; BAGGER, P.J.; and SORENSEN, N. S.- The insulin receptor in normal and obese persons.- Acta Endocrinol., 83:565, 1976.
 - BECK-NIELSEN, H.- The pathogenic role of an insulin-receptor defect in diabetes mellitus of the obese.- Diabetes, 27: 1175, 1978.
 - BELFIORE, F.; IANNELLO, S., and RABUAZZO, A.M.- Insulin resistance in obesity: a critical analysis at enzyme level. A review.- Inter. J. Obesity, 3:301, 1979.
 - BENNION, L.J., GRUNDY, S.M.: Obesity a reservible cause of lithogenic bile in man. Jour. of Clin. Invest. 56:996, 1975.
 - BENOIT, F.L., MARTIN, R.L., WATTEN, R.H.: Changes in body composition during weight reduction in obesity. Ann. Int. Med. 63:604, 1965.
 - BERGEN, W.G., KAPLAN, M.L., MERKEL, R.A. and LEVEILLE, G.A.: Growth of adipose and lean tissue mass in hindlimb of genetically obese mice during preobese and obese phases of development. Am. J. Clin. Nutr. 28:157, 1975.
 - BERCHTOLD, P.; BERGER, M.; DAWEKW, C.; JORGENS, V.; CHANTELAU, E.; GRIES, F.A.; ZIMMERMANN, H.- High density lipoprotein-cholesterol and coronary risk factors in obese patients.-

Third International Congress on Obesity.-Roma, sept.1980.

- BERGMAN, R.N., MILLER, R. E.: Direct enhancement of insulin secretion by vagal stimulation of the isolated pancreas. Am. J. Physiol. 225:481, 1973.
- BERNARDIS, L.L., FROHMAN, L.A.: Effects of hypothalamic lesions at different loci on development of hyperinsulinemia and obesity in the weanling rat. J. Comp. Neurol. 141:107,1971.
- BERNARDIS, L.L., and GOLDMAN, J.K.- Origin of endocrine-metabolic changes in the weanling rat ventromedial syndrome.- J. Neurosci. Res., 2:91, 1976.
- BERNSTEIN, R.S., GRANT, N. and KIPNIS, D.M.: Hyperinsulinemia and enlarged adipocytes in patients with endogenous hyperlipoproteinemia without obesity of diabetes mellitus. Diabetes. 24:207, 1975.
- BIERMAN, E.L. and GLOMSET, J.A.: Disorder of lipid metabolism. Textbook of Endocrinology. Ed. by Williams, 1974.
- BJORNTORP, P.- Exercise in the treatment of obesity.- Clin. Endocr. Metab., 5:2, 1976.
- BJORNTORP, P.- Physical training in the treatment of obesity.- Int. J. Obesity, 2:148, 1978.
- BJORNTORP, P.- The fat cell: a clinical view.- In "Recent Advances in Obesity Research". Ed. Bray, G.A.- London, 1978.
- BJORNTORP, P.; JOUNGE, K.; SJOSTROM, L., and SULLIVAN, L.-The effect of physical training on insulin production in obesity.- Metabolism, 19:631, 1970.
- BJORNTORP, P.; GRIMBY, G.; SANNE, H.; SJOSTROM, L.; TIBBLIN,

- G., and WILHELMSSEN, L.- Adipose tissue fat cell size in relation to metabolism in weight-stable, physically active men.- *Horm. Metab. Res.*, 4:182, 1972.
- BJORNTORP, P.; BERCHTOLD, P.; GROMBY, G.; LINDHOLM, B; SANNE, H.; TIBBLIN, G., and WILHELMSSEN, L.- Effects of physical training on glucose tolerance, plasma insulin and lipids and on body composition in men after myocardial infarction. *Act. Med. Schand.*, 192:439, 1972.
 - BJORNTORP, P.; JOUNGE, K.; KROTKIEWSKI, M.; SULLIVAN, L.; SJOSTROM, L., and STENBERG, J.- Physical training in human obesity. III. Effects of long-term physical training on body composition.- *Metabolism*, 22:1467, 1973.
 - BJORNTORP, P.; JOUNGE, K.; SJOSTROM, L., and SULLIVAN, L.- Physical training in human obesity. II. Effects on plasma insulin in glucose-intolerant subjects without marked hyperinsulinemia.- *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 32:41, 1973.
 - BJORNTORP, P.; CARLGREN, G.; ISAKSSON, B.; KROTKIEWSKI, M.; LARSSON, B., and SJOSTROM, L.- Effect of an energy-reduced dietary regimen in relation to adipose tissue cellularity in obese women.- *Amer. J. Clin. Nutrit.*, 28:445, 1975.
 - BJORNTORP, P.; HOLM, G.; JACOBSSON, B.; SCHILLER, K.; LUNDBERG, P.A.; SJOSTROM, L.; SMITH, U., and SULLIVAN, L.- Physical training in human hyperplastic obesity. IV. Effects on the hormonal status.- *Metabolism*. 26:319, 1977.
 - BLACKET, R.B. WOODHILL, J.M. et. al.: Type-IV hyperlipidaemia and weight gain after maturity. *Lancet*, 2:517, 1975.
 - BOLZANO, K., SANDHOFER, F. et.al.: The effect of oral administration of sucrose on the turnover rate of plasma free fatty acids to plasma triglycerides in normal subjects, patients

with primary endogenous hypertriglyceridemia and patients with well controlled diabetes mellitus. *Hormonal and Metabolic Research*. 4:439, 1972.

- BLOOM, W.L.: Fasting as an introduction to the treatment of -- obesity. *Metabolism*. 8:214, 1959.
- BORJCKSON, M.- The aetiology of obesity in children. A study of 101 twin pairs.- *Act. Paediatr. Scand.*, 65:279, 1976.
- BOSELLO, O.; CIGOLINI, M.; MICCIOLO, R.; PELLOSO, M., and SCURO, L.A.- Urinary steroids in obese and diabetic obese women.- Second International Congress on Obesity.- Washington, oct., 1977.- *Int. J. Obesity*, 2:283, 1978.
- BOSELLO, O.; OSTUZZI, R.; ROSSI, F.A.; ARMELLINI, F.; CIGOLINI, M., and SCURO, L.A.- Adipose tissue cellularity and the prognosis for weight reduction.- *Int. J. Obesity*, 2:354, - 1978.
- BOSELLO, O.; OSTUZZI, R.; ROSSI, F.A.; ARMELLINI, F.; CIGOLINI, M.; MICCIOLO, R. and SCURO, L.A.- Adipose tissue cellularity and weight reduction forecasting.- *Am. J.Clin. Nutr.* 33: 776, 1980.
- BOSELLO, O.; ARMELLINI, F.; TONON, M.; MONTRESOR, S.; CIGOLINI, M., and FERRARI, F.- Serum thyroid hormone concentrations during semistarvation and physical exercise.- Third International Congress on Obesity, Roma, sept. 1980.
- BOULANGE, A.; PLANCHE, E.; GASQUET, P., and LEPIEUVRE, X.- Adipose tissue cellularity in the obese Zucker rat (fa/fa) -- aged 1-8 weeks.- *Int. J. Obesity*, 2:354, 1978.
- BRADLEY, P.J.- Human chorionic gonadotrophin in weight reduc-

- tion.- Med. J. Aust., 2:510, 1976.
- BRADLEY, P.J.- Human chorionic gonadotrophin and obesity.- Med. J. Austr., 2:581, 1977.
 - BRADLEY, P.J.- Human chorionic gonadotrophin, obesity and the protein sparing modified fast.- Med. J. Aust. 2:211, 1978.
 - BRADLEY, P.J.- The equilibrium set-point weight: Human chorionic gonadotrophin and obesity.- Int. J. Obesity, 3:380, 1979.
 - BRAGUINSKY, G.; GUTMAN, R.; GIORGI, A., and GOLDBERG, V.- -- Growth hormone response to L-dopa and ergometric exercise in obese patients.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.
 - BRAY, G.A.- The obese patients.- Volume IX in the series: Major Problems in Internal Medicine (Philadelphia: W.B.Saunders Company), 1976.
 - BRAY, G.A.- Definition, measurement, and classification of the syndromes of obesity.- Int. J. Obesity, 2:97, 1978.
 - BRAY, G.A.- Obesity in America.- (An overview of the Second Fogarty International Center Conference on Obesity).- Int. J. Obesity, 3:363, 1979.
 - BRAY, G.A.- Physiological control of energy balance.- Int. J. Obesity, 4:287, 1980.
 - BRAY, G.A.- La obesidad.- Disease a Month.- 1-3:1, 1980.
 - BRAY, G.A., and GREENWAY, F.L.- Pharmacological approaches to treating the obese patients.- Clin. Endocr. Metab. 5:455, 1976.

- BRAY, G.A.; FISHER, D.A., and CHOPRA, I.J.- Relation of thyroid hormones to body weight.- Lancet, 2:1206, 1976.
- BRAY, G.A.; YORK, D.A., and YUKIMURA, Y.- An enzymatic defect in genetic obesity: lack of thyroid-induced ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-ATPase.- Clin. Res., 26:158A, 1978.
- BRAY, G.A., and YORK, D.A.- Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: An automatic and endocrine hypothesis.- Physiol. Rev., 59:719, 1979.
- BROOK, C.G.D.: Evidence for a sensitive period in adipose cell replication in man. Lancet. 2:7778, 1972.
- BROOK, C.G.D.: Relation between age of onset of obesity and size and number of adipose cells. Brit. Med. J. 2:5804, 1972.
- BRUNZELL, J.D.; SMITH, N.D. et.al.: Evidence for multiphasic release of posttherapin lipolytic activity. J. Clin. Invest. 51:16a, 1972.
- BRUNZELL, J.D.; GOLDBERG, A.P., and SCHWARTZ, R.S.- Cigarette smoking and adipose tissue lipoprotein lipase.- Inter. J. Obesity, 4:101, 1980.
- BURGER, A.; DINICHTERT, D.; NICOD, P.- Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin.- J. Clin. Invest., 58:255, 1976.
- BURGER, A; SUTER, P.; and NICOD.- Reduced active thyroid hormone levels in acute illness.- Lancet, 1:653, 1976.
- BURGER, A.G.; WIMPFHEIMER, C.; ALLIOD, CH., and DANFORTH, E.- Nutrition-induced alteration of serum triiodothyronine in the rat.- Int. J. Obesity, 2:376, 1978.

- BURMAN, K.D.; DIMOND, R.C., and HARVEY, G.S.- Glucose modulation of alterations in serum iodothyronine concentrations induced by fasting.- *Metabolism*, 28:291, 1979.
- BURMAN, K.D.; WARTOFSKI, L.; DINTERMAN, R.E.; KESLER, P., and WANNEMACHER, R.W.- The effect of T-3 and rT-3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion.- *Metabolism*, 28:805, 1979.
- BURMAN, K.D.; SMALLRIDGE, R.C.; OSBURNE, R.; DIMOND, R.; WHORTON, N.E.; KESLER, P., and WARTOFSKY, L.- Nature of suppressed TSH secretion during undernutrition: Effect of fasting and refeeding on TSH responses to prolonged TRH infusions.- *Metabolism*, 29:46, 1980.
- BURR, W.A.; BLACK, E.G.; GRIFFITHS, R.S.- Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation.- *Lancet*, 2:1277, 1975.
- CAMPBELL, R.G.; HASHIM, S.A., et.al.: Studies of food-intake regulation in man. Responses to variations in nutritive density in lean and obese subjects. *New. Eng. J. Med.* 285: 1402, 1971.
- CAMPBELL, G.A.; KURCZ, M.; MARSHALL, S., and MEITES, J.- Effects of starvation in rats on serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, thyrotropin, growth hormone and prolactin: response to LH-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone.- *Endocrinology*, 100:580, 1977.
- CARLSON, H.E.; DRENICK, E.J.; CHOPRA, I.J., and HERSHMAN, J. M.- Alterations in basal and TRH-stimulated serum levels of thyrotropin, prolactin and thyroid hormones in starved obese men.- *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:707, 1977.

- CARMENA, R.; ASCASO, J.F., and TEBAR, J.- Serum lipids variations after treatment of obesity with hypocaloric diet.- - Third International Congress on Obesity.- Roma, sept.,1980.
- CENTRO NACIONAL DE DEMOSTRACION SANITARIA.- Servicio de Luchas y Campañas.- Talavera de la Reina.- Nov., 1979.
- CHARNEY, E.; GOODMAN, H.C.; McBRIDE, M.; et.al.: Antecedentes infantiles de la obesidad del adulto. New. Eng. J. Med. - (ed. esp.), 120:9, 1977.
- CHOPRA, I.J.; WILLIAMS, D.E.; ORGIAZZI, J.- Opposite effects of desamethasone on serum concentrations of 3,3,5-triiodothyronine (reverse T- β) and 3,3,5-triiodothyronine (T-3).- J. Clin. Endoc. Metab., 41:911, 1975.
- CHRETIEN, M.: Obesidad y hormonas lipolíticas. Triangulo, 13-2: 63, 1974.
- CHRISTAKIS, G.; MIRIDJANIAN, A.; NATH, L., et.al.: A nutritional epidemiologic investigation of 642 New York City Children. Am. J. Clin. Nutric. 21:107, 1968.
- CIAMMAICHELLA, A.- Obesity and peripheral vascular diseases.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.
- CIGOLINI, M., and SMITH, U.- Cortisol, antagonizes the effects of insulin on human adipose tissue in culture.- Int. J. -- Obesity, 2:372, 1978.
- COPINSCHI, G.; L'HERMITE, M.; LECLERCQ, R.; VIRASORO, E., and ROBYN, C.- Prolactin release after insulin-induced hypoglycemia in obese subjects.- In "The regulation of the adipose tissue mass". Ed. Vague, J.; and Boyer, J. Amsterdam, 1974.

- CORMILLOT, A.E.J.; OLKIES, A.; ZUKERFELD, R.O.; RAVENNA, M, -- and TESSI, C.G.- Fasting of 3.300 obese patients in a therapeutic community-evaluation of results and follow-up.- Third International Congress on Obesity.- Roma, set., 1980.
- COURT, J.M., and DUNLOP, M.- Obese from infancy: a clinical entity.- In "Recent advances in Obesity Research". Ed. Howard, A.N.- London, Newman, 1975.
- CROXSON, M.S.; HALL, T.D., and KLETSKY, O.A.- Decreased serum thyrotropin induced by fasting.- J.Clin. Endocrinol. Metab. 45:560, 1977.
- C-SORIGUER, F.J.; ROMERO, B.; PACHON, J.; ESTEVA, I.; VILLAR, J.; FERNANDEZ, G.; C-SORIGUER, R., y HERRERA, M.C.- Crecimiento del tejido adiposo humano (celularidad y ácidos grasos) desde el nacimiento hasta los 9 años.- Endocrinología (en prensa), 1981.
- DEBONS, A.F.; KRIMSKY, J.; FROM, A., et.al.: Rapid effects of insulin on the hypothalamic satiety center. Am. J. Physiol. 217:1114, 1969.
- DEGROOT, L.J. and TORRESANI, J.: Triiodothyronine binding to isolated liver cell nuclei. Endocrinology. 96:357, 1975.
- DORNER, G.: Environment-dependent brain differentiation and fundamental processes of life. Act. Biol. Germ. 33:129,1974.
- DORNER, G.; GRYCHTOLIK, H., and JULITZ, M.- Overfeeding in the first three months of life as a significant risk factor for the development of obesity and resulting disorders.- Deutsche Gesundheitswesen, 32:6, 1977.
- DRENICK, E.J.; SWENSEID, M.E.; BLAHD, W.H. et.al.: Prolonged

starvation as treatment for severe obesity. J.A.M.A. 187: 100, 1964.

- DRENICK, E.J. and JOHNSON, D.- Weight reduction by fasting and semistarvation in morbid obesity: long-term follow-up. Int. J. Obesity, 2:122, 1978.
- DRIVER, P.M.; EL SHAHAT, A.; BOAZ, T.G.; FORBES, J.M. and SCANES, C.G.- Increase in serum prolactin in sheep associated with long daylength and feeding ad libitum.- J. - Endocr., 63:46P, 1974.
- DUCOBU, J. and DUPONT, P.- Relation between HDL-cholesterol and weight loss during starvation.- Third International Congress on Obesity.- Roma, sept., 1980.
- DUNCAN, T.G. and BLOOM, W.L.: Resultados a largo plazo del tratamiento con dieta hidrica. The Practitioner (ed.esp.). 7:46, 1972.
- DUPRE, J.; GREENIDGE, N.; McDONALD, J.J.; ROSS, S.A. and RUBINSTEIN, D.: Inhibition of actions of glucagon in adipocytes by gastric inhibitory polipeptide. Metabolism. 11: 1197, 1976.
- DURBIN, J.V.G.A. and VOMERSLEY, J.: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: Measurements on 481 men and women aged from 16-72. Brit. J. Nutric. 32:77, 1974.
- EIDD, E.E.: Follow up study of physical growth of children who has excessive weight gain in the first six months of life. Brit. Med. J. 2:711, 1970.
- ENESCO, M.; and LEBLOND, C.P.- Increase in cell number as a

- factor in the growth of organs and tissues of the young male rat.- J. Embriol. Exp. Morph., 10:530, 1962.
- FABER, J.; KIRKEGAARD, C.; LUMHOLTZ, I.B.; SIERSBAEK-NIELSEN, K.; and FRIIS, T.- Variations in serum T-3, rT-3, 3,3 - diiodothyronine and 3' , 5' - diiodothyronine induced by acute myocardial infarction and propranolol.- Acta Endocrinol., 94:341, 1980.
 - FAGGIANO, M.; CAIRELLA, C.; CRISCUOLO, T.; SAQUET, P., and MINOZZI, M.- Massive obesity and thyroid function. In "The regulation of the adipose tissue mass". Ed. Vague, J., and Boyer, J.- Amsterdam, 1974.
 - FAJANS, S.S. FLOYD Jr., J.C., PEK, S. et.al.: Effects of protein meals on plasma insulin in mildly diabetic patients. Diabetes. 18:523, 1969.
 - FALLUCA, F.; MENZINGER, G.; GAMBARDELLA, S.; TAMBURANO, S., and ANDREANI, D.- Glucagon, insulin and growth hormone -- response in obese women.- Acta Diabetol. Lat., 12:239, 1975.
 - FAUST, I.M.- Nutrition and the fat cell.- Int. J. Obesity, 4: 314, 1980.
 - FAUST, I.M.; JOHNSON, P., and HIRSCH, J.- Dietary induction of adipocyte number increase in the adult rat.- Int. J. Obesity, 2:357, 1978.
 - FERNSTROM, J.D.- The influence of circadian variations in plasma amino acid concentrations on monoamine synthesis in the brain.- In "Endocrine Rhythms" Ed. Krieger, D.T., New York, 1979.
 - FINER, N.; KOPELMAN, P.G.; WHITE, N.; PILKINGTON, T.R.E.; McGA

- RRICK, G., and JEFFCOATE, S.L.- Alteration of prolactin - and growth hormone secretion in human obesity by diet and drug.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept. 1980.
- FORD, M.J.; CAMERON, E.H.D.; RATCLIFFE, W.A.; HORN, D.B.; -- TOFT, A.D., and MUNRO, J.F.- TSH response to TRH in substantial obesity.- Int. J. Obesity, 4:121, 1980.
 - FOX, I.H.; HALPERIN, M.L.; GOLDSTEIN, M.B., and MARLISS, E.B. Renal excretion of uric acid during prolonged fasting.- Metabolism, 25:551, 1976.
 - FRANKLIN, B.; BUSKIRK, E.; HODGSON, J.; GAHAGAN, H; KOLLIAS, J., and MENDEZ, J.- Effects of physical conditioning on cardiorespiratory function, body composition and serum lipids in relatively normal-weight and obese middle-aged women.- Int. J. Obesity, 3:97, 1979.
 - FREY, B.M.; MORDASINI, R.; FREY, F.J.; WEGMULLER, E.; SCHLIERI, G.; and HOLDER, J.- Dysproteinaemia during total fasting.- Metabolism., 28:363, 1979.
 - FRIEDMAN, M.J.: Effects of alloxan diabetes on hypothalamic hyperphagia and obesity. Amer. J. Physiol. 222:174, 1972.
 - GALLAGHER, T.F.; YOSHIDA, K.; ROFFWARG, H.D.; FUKUSHIMA, D.K.; WEITZMAN, E.D. and HELLMAN, L.- ACTH and cortisol secretory patterns in man.- J. Clin. Endocrinol. Metab., 36:1058, 1973.
 - GALVAO-TELES, A.; GRAVES, L.; BURKE, C.W.; FOTHERBY, K., and FRASER, R.- Free cortisol in obesity: effects of fasting. Acta Endocrinol., 81:321, 1976.
 - GARCIA-MENDEZ, P.; y SALA-GALA, F.- Aspectos epidemiológicos

- de la obesidad en la clase media-alta de la sociedad urbana española.- Comunicación al IV Congreso Nacional de Endocrinología.- Barcelona, 1980.
- GARDNER, D.F.; KAPLAN, M.M.; STANLEY, C.A., and UTIGER, R.D.-
Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation.- New Eng. J. Med. 300:579, 1979.
 - GARN, S.M.- Fat weight and fat placement in the female.- -
Science, 125:1091, 1975.
 - GARN, S.M. and CLARK, D.C.: Nutrition, growth, development and maturation: finding from the Ten-State Nutrition Survey of 1968-1970. Pediatrics. 56:306, 1975.
 - GARN, S.M.; BLOCK, W.D. and CLARK, D.C.- Level of fatness and lipid levels.- Ecology of Food Nutrition, 4:235, 1976.
 - GARROW, J.- Human chorionic gonadotrophin.- Letters to the editor.- Int. J. Obesity, 3:385, 1979.
 - GARROW, J.S.; STALLEY, S.; DIETHELM, R.; PITTET, PH.; HESP, R., and HALLIDAY, D.- A new method for measuring the body density of obese adults.- Br. J. Nutr., 42:173, 1979.
 - GAVIEZEL, F.; CATTANEO, A.G.; FRANCESCHI, M.; ZAMPRONI, P.; MARINI, G.; MICHELONI, O.; SMIRNE, S., and POZZA, G.- -
Growth hormone and prolactin secretions in obesity: -- effect of sleep, metoclopramide and thyrotropin-releasing hormone.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.
 - GENUTH, S.M.- Insulin secretion in obesity and diabetes.-
Ann. Intern. Med., 87:714, 1979.

- GIBBS, J.R., YOUNG, R.C. and SMITH, G.P.: Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J. Com. Physiol. Psychol*, 84: 488, 1973.
- GOLDMAN, J.K., SCHNATZ, J.D. et.al.: Effects of ventromedial hypothalamic destruction in rats with pre-existing streptozotocin induced diabetes. *Metabolism*. 21:132, 1972.
- GOODNER, C.J., OGILVIE, J.T., KOERKER, D.T.: The metabolism of glycerol by hypothalamic and pituitary tissues in vitro in the rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 143:616, 1973.
- GORDON, T. and KANNEL, W.B.: The Framingham study 20 years later. In the community as an epidemiological laboratory: A Casebook of Community Studies (ed.) Kessler, I.I. and Levin, M.L.; Baltimore: Jolins Hopkins. Press, 1970.
- GORDON, T. and KANNEL, W.B.: The effects of overweight on cardiovascular diseases. *Geriatrics*. 28:80, 1973.
- GORDON, T. and KANNEL, W.B.: Obesity and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Clin. Endoc. Metab.* 5:367, 1976.
- GRANT, A.M.; EDWARDS, O.M.; HOWARD, A.N.; CHALLAND, G.S.; -- WRAIGHT, E.P., and MILLS, I.H.- Thyroidal hormone metabolism in obesity during semi-starvation.- *Clin. Endoc.*, 9: 227, 1978.
- GREENWOOD, M.R.C. and HIRSCH, J.- Postnatal development of adipocyte cellularity in the normal rat. *J. Lipid Research*, 15:474, 1974.
- GRINKER, J.- Behavioural and metabolic consequences of weight reductions.- *J. Am. Diet. Ass.*, 62:30, 1973.
- GRUNDY, S.M.; METZGER, A.L. and ADLER, R.D.: Mechanisms of li-

thogenic bile formation in American Indian women with cholesterol gallstones. *J. Clin. Invest.*, 51:3026, 1972.

- GURR, M.I., and KIRTLAND, J.- Adipose tissue cellularity - a review.- *Int. J. Obesity*, 2:401, 1978.
- GUY-GRAND, B., and BIGORIE, B.- Effect of fat cell size, restrictive diet on lipoprotein lipase release by human adipose tissue.- *Horm. Metab. Res.*, 7:41, 1975.
- HAGER, A.; SJOSTROM, B.; ARVIDSSON, B.; BJORNTORP, P., and SMITH, U.- Body fat and adipose tissue cellularity in infants: A longitudinally study.- *Metabolism*, 26:60, 1977.
- HARRISON, L.C.; MARTIN, F.I.R.; and MELICK, R.A.- Insulin receptor binding in isolated fat cells and insulinsensitivity in obesity.- *J. Clin. Invest.*, 58:1435, 1976.
- HARTL, O.- Metabolic and cardiovascular values during therapeutic starvation.- *Wiener Klinische Wochenschrift*, 88: 28, 1976.
- HENNING, S.J.- Maternal factors as determinants of food intake during the suckling period.- *Int. J. Obesity*, 4:329, 1980.
- HERRANZ, R., SANZO, G. y ZAPATERO, J.: Estudios cuantitativos de la perfusión-ventilación pulmonar mediante radioisotopos en enfermos obesos. *Hosp. Gen.* 3:225, 1976.
- HERSMAN, J.M.: In the review on therapy of obesity with hormones. *New Eng. J. Med.*, 292:648, 1975.
- HIRSCH, J.- Cell number and size as a determinant of subsequent obesity.- In "Childhood obesity".- Ed. Winick, M. New York, 1975.

- HIRSCH, J.- The adipose-cell hypothesis.- New Engl. J. Med., - 295:389, 1976.
- HIRSCH, J.; KNITTLE, J.L., and SALANS, L.B.- Cell lipid content and cell number in obese and non-obese human adipose tissue.- J. Clin. Invest., 45:1023, 1966.
- HIRSCH, J., and GALLIAN, E.- Methods for the determination of adipose cell size in man and animals.- J. Lipid. Res., 9: 110, 1968.
- HIRSCH, J., and HAN, P.W.- Cellularity of rat adipose tissue: effects of growth, starvation and obesity.- J. Lipid Res., 10:77, 1969.
- HIRSCH, J., and KNITTLE, J.L.- Cellularity of obese and non-obese human adipose tissue.- Fed. Proc., 29:1516, 1970.
- HIRSCH, J., and BATCHELOR, B.- Adipose tissue cellularity in human obesity.- Clin. Endocrin. Metab., 5:299, 1976.
- HOLLENBERG, C.: Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. Recent Prog. Horm. Res. 29:493, 1973.
- HOWARD, E.; GRANOFF, D.M., and BUJNOVSKY, P.- DNA, RNA and cholesterol increases in cerebrum, and cerebellum during development of the human foetus.- Brain, Res., 14:697, 1969.
- HOWARD, L.: Obesity: a feasible approach to a formidable problem. Fam. Physician. 12:152, 1975.
- HOWARD, A.N., and McLEAN-BAIRD, I.- A long-term evaluation of very low calorie semi-synthetic diets: an impatient/cutpatient study with egg albumin as the protein source.

Int. J. Obesity, 1:63, 1977.

- HOWARD, A.N.; GRANT, A.; EDWARDS, O.; LITTLEWOOD, E.R., and McLEAN BAIRD, I.- The treatment of obesity with a very-low calorie liquid-formula diet: an inpatient/outpatient comparison using skimmed-milk protein as the chief protein source.- Int. J. Obesity, 2:321, 1978.
- INNES, J.A.; CAMPBELL, I.W.; CAMPBELL, C.J.; NEEDLE, A.L., and MUNRO, J.F.- Long-term follow-up of therapeutic starvation.- Br. Med. J., 2:356, 1974.
- JACOBELLI, A.; CAMA, G.; VECCI, E.; NEGRO, G.A., and POTI, C. Serum prolactin in human obesity.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept. 1980.
- JOHNSON, J.T., and LEVINE, S.- Influence of water deprivation on adrenocortical rhythms.- Neuroendocrinology, 11:268, 1973.
- JOHNSON, W.G., STALONAS, P.M.; CHRIST, M.A.; and POCK, S.R.- The development and evaluation of a behavioral weight-reduction program.- Int. J. Obesity, 3:229, 1979.
- JORDAN, H.A.; and LEVITZ, L.S.- A behavioral approach to the problem of obesity.- Obesity Bariatric Med., 4:58, 1975.
- JULIUS, U.; LEONHARDT, W.; SCHNEIDER, H.; SCHOLLBERG, K.; HANEFELD, M.; SCHULZE, J., and HALLER, H.- Basal and stimulated hyperinsulinemia in obesity: relationship to adipose-cell size.- Endokrinologie, 73:214, 1979.
- JUNG, R.T.; SHETTY, P.S., and JAMES, W.P.T.- Nutritional -- effects on thyroid and catecholamine metabolism.- Clin. Science, 58:183, 1980.

- JUNG, R.T.; SHETTY, P.S.; JAMES, W.P.T.- The effect of refeeding after semistarvation on catecholamine and thyroid metabolism.- *Int. J. Obesity*, 4:95, 1980.
- KALKHOFF, R.K., GOSSAIN, V.V. and MATUTE, M.L.: Plasma glucagon in obesity. Response to arginine, glucose and protein administration. *New Eng. J. Med.* 289:465, 1973.
- KELLNER, R.; MATZKIES, F.; SAILER, D., and BERG, G.- Behaviour of electrolytes during different forms of treatment for obesity.- *Zeitschrift fur Ernährungswissenschaft*, 15:340, 1976.
- KESE, R.; BERCHTOLD, P.; DANNEHL, K.; GEBLER, S.; GREISER, E; BERGER, M.; JORGENS, V.; GRIES, F.A., and ZIMMERMANN, H.- Mortality of obese patients: the Duselford mortality study.- *Third International Congress on Obesity*.- Roma, sept. 1980.
- KEYS, A.: Coronary heart disease: overweight and obesity as risk factors. *Ann. Intern. Med.* 77:15, 1972.
- KIRTLAND, J., and GURR, M.I.- Adipose tissue cellularity - a review.- *Int. J. Obesity*, 3:15, 1979.
- KISSILEFF, H.R.; NAKASHIMA, R.K., and STUNKARD, A.J.- Effects of jejuncileal bypass on meal patterns in genetically obese and lean rats.- *Am. J. Physiol.*, 237:217, 1979.
- KISSILEFF, H.R.; PI-SUNYER, F.X.; THORNTON, J., and SMITH, G.P. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man.- *J. Clin. Invest.* (en prensa). Citado por Bray, G.A.- *Inter. J. Obesity*, 4:287, 1980.
- KNITTLE, K.L.- Obesity in childhood: a problem in adipose cellu-

- lar development.- J. Pediatrics, 81:1048, 1972.
- KNITTLE, J.L.- Maternal diet as a factor in adipose tissue cellularity and metabolism in the young rat.- J. Nutr., 102:427, 1972.
 - KNITTLE, J.L.- Obesidad y constitución celular del tejido adiposo. Triángulo. 13:57, 1974.
 - KNITTLE, J.L., and HIRSCH, J.- Effect of early nutrition on the development of rat epididymal fat pads: cellularity and metabolism.- J. Clin. Invest., 47:2091, 1968.
 - KNITTLE, J.L., and GINSBERG-FELLNER, F.- Effect of weight reduction on in vitro adipose tissue lipolysis and cellularity in obese adolescents and adults.- Diabetes, 21:754, 1972.
 - KNITTLE, J.L.; GINSBERG-FELLNER, F., and BROWN, R.E.- Adipose tissue development in man.- Amer. J. Clin. Nutr., 30:762, 1977.
 - KOPELMAN, P.G.; WHITE, N.; PILKINGTON, T.R.E., and JEFFCOATE, S.L.- Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in massive obesity.- Lancet, 1:747, 1979.
 - KOPELMAN, P.C.; PILKINGTON, T.R.E.; WHITE, N., and JEFFCOATE, S.L.- Evidence for existence of two types of massive obesity.- Br. Med. J. 1:82, 1980.
 - KOPELMAN, P.G.; WHITE, N.; FINER, N.; PILKINGTON, T.R.E.; McGARRICK, G., and JEFFCOATE, S.L.- Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in some massively obese women.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.

- KREISBERG, R.A.; BOSHELL, B.R.; DIPLACIDO, J.et.al.- Insulin secretion in obesity.- New Eng. J. Med. 276:314, 1967.
- KRIEGER, D.T.; HAUSER, H., and KREY, L.C.- Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity.- Science, 197:398, 1977.
- KRIEGER, D.T.- Rhythms in CRF, ACTH, and corticosteroids.- In "Endocrine rhythms".- Ed. Krieger, D.T.- New York, 1979.
- KROTKIEWSKI, M., SJOSTROM, L., BJORNTORP, P. and SMITH, V.: - Regional adipose tissue cellularity in relation to metabolism in young and middle aged women. Metabolism, 24:703, 1975.
- KROTKIEWSKI, M.; SJOSTROM, L.; BJORNTORP, P; CARLGREEN, G.; GARELLICK, G., and SMITH, U.- Adipose tissue cellularity in relation to prognosis for weight reduction.- Int. J. Obesity, 1:395, 1977.
- KROTKIEWSKI, M.; SJOSTROM, L., and SULLIVAN L.- Effects of long-term physical training on adipose tissue cellularity and body composition in hypertrophic and hyperplastic obesity.- Second International Congress on Obesity.- - Washington, DC. Oct., 1977. Int. J. Obesity, 2:276, 1978.
- KROTKIEWSKI, M.; SJOSTROM, L., and BJORNTORP, P.- Physical training in hyperplastic obesity. V. Effects of atropine on plasma insuline.- Int. J. Obesity, 4:49, 1980.
- LAKSHMANAN, M.R.; NEPOKROEFF, C.M.; KIM, M., and PORTER J.W.- Adaptive synthesis of fatty acid synthetase and acetyl-CoA carboxylase by isolated rat liver cells.- Arch. - Biochem. Biophys., 169:737, 1975.

- LAMBERTS, W.J.; VISSER, T.J., and WILSON, J.H.P.- The influence of caloric restriction on serum prolactin.- Int. J. -- Obesity, 3:75, 1979.
- LAUBE, H.; KOHLE, K.; DITSCHUNEIT, H., and PFEIFFER, E.F.- - Dauererfolg von Faetenkuren.- Dtsch. Med. Wschr., 97:830, 1972.
- LEACH, R.E., BAUMGARD, J. and BLOOM, J.: Obesity its relationship to osteorthritis of the knee. Clin. Orthop. 93:171, 1973.
- LECOCQ, F., Mc PHAUL, J.J.: The effect of starvation hight - fat diets and ketone infusions on uric balance. Metabo-- lism, 14:186, 1965.
- LEDO, A.: Obesidad y dermatias. Mesa redonda sobre obesidad. Madrid, 1975. Ed. Sandoz.
- LEPKOVSKY, S.: Never concepts in the regulation of food ita- ke. Am. J. Clin. Nutr, 26:271, 1973.
- LESLIE, R.D.; ISAACS, A.J.; GOMEZ, J.; RAGGATT, P.R., and BAY LISS, R.- Hypothalamo-pituitary-thyroid function in ano- rexia nervosa: influence of weight gain.- Br. Med. J., 2:526, 1978.
- LEWIS, S.; HASKELL, W.L.; WOOD, P.D.; MANOOGIAN, N.; BAILEY, J.E., and PEREIRA, M.- Effects of physical activity on weight reduction in obese middle-aged women.- Am. J.Clin. Nutrit., 29:151, 1976.
- LIMANOVA, Z.; MAREK, J.; KRACMAR, P.; KRATOCHVIL, O.; KOPECKA, J.; and SONKA, J.- Effects of total fasting in obese wo- men.- Endokrinologie, 73:221, 1979.

- LITHELL, H., and BOBERG, J.- The lipoprotein-lipase activity of adipose tissue from different site in obese women and relationship to cell size.- *Int.J. Obesity*, 2:47,1978.
- LITHELL, H.; WENER, I.; VESSBY, B., and WIDE, L.- Hormonal changes in obese subjects during 4 weeks treatment with caloric restriction.- *Third International Congress on Obesity, Roma, sept., 1980.*
- LLOYD, J.K., WOLF, O.H., WHELEN, W. S.: Childhood obesity: a long-term study of height and weight. *Brit. Med.J.* 2:145, 1961.
- MacCUISH, A.C.; MUNRO, J.F., and DUNCAN, L.J.P.- Follow-up study of refractory obesity treated by fasting.- *Br. Med. J.* 13:191, 1978.
- MAHONEY, B.K.; and GREENWOOD, M.R.C.- Adipose cellularity as a predictor of responsiveness to treatment for obesity.- *Second International Congress on Obesity.- Washington, oct. 1977.*
- MARGULLES, D.L.- Obesity and the development of the diffuse neuroendocrine system.- *Int. J. Obesity*, 4:296, 1980.
- MARTINO, E.; FRANCHI, F.; PINCHERA, A; ROMALDINI, J.H.; BIA--GIONI, P.; LOI, A.M., and BASCHIERI, L.- Effects of thyrotropin-release hormone on serum thyrotropin and tiroxine levels in obesity. In "The regulation of the adipose tissue mass". Ed. Vague, J., and Boyer, J.- Amsterdam, 1974.
- MARTSON, A.R.; and MARTSON, M.R.- A theoretical model for behavior modification of obesity using outcome prediction correlations.- *Second International Congress on Obesity.- Washington, oct., 1977. Int. J. Obesity*, 2:346, 1978.

- **MAYER, J.:** Genetic, traumatic, and environmental factors in the etiology of obesity. *Physiol. Rev.* 33:472, 1953.
- **MAYER, J.:** Inactivity as a major factor in adolescent obesity. *Ann. NY. Acad. Sci.* 131:502, 1965.
- **MAYER, J., THOMAS, D.W.:** Regulation of food intake and obesity. *Science*, 156:328, 1967.
- **MCATTEE, J.W., and TRENKLE, A.-** Effects of feeding, fasting, glucos or arginine on plasma prolactin levels in the bovine.- *Endocrinology*, 89:730, 1971.
- **MCLEAN-BAIRD.-** Urinary corticosteroid excretion in obese adults. *Lancet*, 2:1022, 1963.
- **MEJEAN, L.; DROUIN, P.; VILLAUME, C.; POINTEL, J.P.; VERNHES, G., and DEBRY, G.-** Correlation between overweight, lipidic parameters, glucose tolerance and post stimulative insulin secretion.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept. 1980.
- **MELBIN, T., VUILLUE, J.C.:** Physical development at seven years of age in relation to velocity of weight gain in infancy with special reference to incidence of overweight. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 27:225, 1973.
- **MENGHETTI, E., and NARDUZZI, D.-** Obesity in the first year and relationship with blood pressure.- Third International Congress on Obesity.- Roma, sept. 1980.
- **MERIMEE, T.J.; and FINEBERG, E.S.-** Starvation induced alterations of circulating thyroid hormone concentrations in man. *Metabolism*, 25:79, 1976.

- MICIC, D.; DJURIC, D.; MICIC, J.; MANOJLOVIC, D., and POPOVIC, V.- Prolactin, STH and cortisol response on insulin hypoglycemia in obese patients.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.
- MIETTINEM, T.: Cholesterol production in obesity. *Circulation*, 44:842, 1971.
- MIGEON, C.J.; GREEN, O.C.; and ECKERT, J.P.- Study of adrenal function in obesity.- *Metabolism*, 12:718, 1963.
- MILLER, D.S. and PARSONAGE, S.: Resistance to shimming. Adaptation or illusion. *Lancet*. 1:773, 1975.
- MOLL, M.E.; WILLIAMS, R.S.; LESTER, R.M., QUARFORDT, S.H., and WALLACE, A.G.- Cholesterol metabolism in non-obese women: failure of physical conditioning to alter levels of high density lipoprotein cholesterol.- *Atherosclerosis*, 34:159, 1979.
- MORTIMER, PH. M.: An Approach to the treatment of the obese schoolchild. *Simp. Proceedings*. 27:29, 1968.
- MUNRO, J.F.; MACCUISH, A.C.; GOODALL, J.A.D.; FRASER, J., and DUNCAN, L.J.P.- Further experiences with prolonged therapeutic starvation in gross refractory obesity.- *Br. Med. J.*, 4:712, 1970.
- NELSON, W.; SCHEVING, L., and HALBERG, F.- Circadian rhythms in mice fed a single daily meal at different stages of a light/dark regimen.- *J. Nutr.*, 105:171, 1975.
- NEPOKROEFF, C.M., LAKSHMANAN, M.R.; NESS, G.C.; MUESING, R.A.; KLEINSEK, D.A. and PORTER, J.W.- Coordinate control of rat liver lipogenic enzymes by insulin.- *Arch. Biochem. Biophys.*, 162:340, 1974.

- NESTEL, P.J., SCHREIBMAN, P.H. et.al.: Cholesterol metabolism in human obesity. Jour. Clin. Invest. 52:2389, 1973.
- NESTEL, P.J. and GOLDRICK, B.: Obesity: Changes in lipid metabolism and the role of insulin. Clin.Endocr. Metab. 5: 313, 1976.
- NEUMAN, CH.G. and ALPAUGH, M.: Tiempo de duplicación del peso del nacimiento: un nuevo aspecto. Pediatrics (Ed.Esp.). 1:321, 1976.
- NEWSHOLME, E.A.- The metabolism basis of obesity.- Atherosclerosis, 34:319, 1979.
- NISHIZAWA, Y., and BRAY, G.A.- Ventromedial hypothalamic lesions and the mobilitation of fatty acids.- J.Clin. Invest. 61:714, 1978.
- NOPPA, H.; ISSAKSSON, B.; LINDSTEDT, G.; LUNDBERG, P.A.; NYSTROM, E.; PERSON, G., SMITH, U., and BENGTSOON, C.- Lack of correlation between thyroid hormone levels and obesity.- Third International Congress Obesity. Roma, sept., 1980.
- OLEFSKY, J., REAVEN, G.M. et.al.: Effects of weight reduction on obesity. Jour. Clin. Invest. 53:64, 1974.
- OLEFSKY, J.M.- Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects.- J. Clin. Invest., 57:1165, 1976.
- OLSON, A.G.: Studies in asymptomatic primary hiperlipidaemia II. Clinical Findings. Act. Med.Scav. 197:471, 1975.
- PALACIOS, J.M., SALMERON. J., PATO, I. y cols.: Experiencia personal del tratamiento de la obesidad con femFluramina.

Libro homenaje al Prof. Lorenzo Velázquez. Ed. Oteo. 675, 1971.

- PALACIOS, J.M.- Prologo. En "Obesidad". Ed. Pato, I. y Rodriguez, P.- Ministerio de Sanidad y Seguridad Social.- Madrid, 1977.
- PALMBLAD, J.; ROSSNER, S., and UDEN, A.M.- Granulocyte functions during treatment of obesity.- Int.J. Obesity, 3: 119, 1979.
- PASQUALI, R.; PARENTI, M.; MATTIOLI, M.; CAPELLI, M.; and MELCIONDA, N.- T-3 and rT-3 levels during dietary manipulations a different CHO intakes.- Third International Congress Obesity. Roma, sept., 1980.
- PATO, I.: Obesidad. Endocrinología y Metabolismo en la Práctica Médica. Palacios Mateos, 513, 1971.
- PATO, I., SALMERON, J., RODRIGUEZ, P. y cols.: Tratamiento de la obesidad con dieta hídrica. Comunicación a la Reunión Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología. Madrid, marzo, 1975.
- PATO, I.: Tratamiento de la obesidad. Medicine, 5:123, 1975.
- PATO, I.- Conceptos actuales sobre la etiopatogenia de la obesidad.- En "Recientes avances en Medicina Interna.- Ed. Ortega Nuñez, A.- Madrid, 1976.
- PATO, I., GARCIA ALMANSA, A. y RODRIGUEZ POYO-G., P.: Obesidad: Resultados del tratamiento médico. Premio Nacional Gregorio Marañón de la Academia Médico-Quirúrgica, 1975.
- PATO, I.; RODRIGUEZ, P.- Obesidad.- Ministerio de Sanidad y

Seguridad Social.- Madrid, 1977.

- PATTEN, R.L.: The reciprocal regulation of lipoprotein lipase activity and hormone-sensitive lipase activity in rat -- adipocytes. J. Biol. Chem. 245:557, 1970.
- PAULSEN, B.K.; and BENEKE, W.M.- Leader characteristics as a determinant of treatment effectiveness in a weight control program.- Second International Congress on Obesity.- Washington, oct., 1977.
- PITTMAN, C.S.; SHIMIZUT T.; BURGER, A., and CHAMBERS, J.B.Jr. The noniodinative pathways of thyroxine metabolism:3,5, 3,5'-TETRAC turnover in normal and fasting human subjects. J. Clin. Endoc. Metab., 50:712, 1980.
- POWLEY, J.L. and OPSAHL, C.A.: Ventromedial hypothalamic obesity abolished by subdiaphragmatic vagotomy. Amer. J. Physiol. 226:25, 1974.
- RABAST, U.; HAHN, A.; REINERS, C.; KASPER, H., and EHL, M.- Effects of a protein sparing modified fast and of starvation on body weight and thyroid hormonal status in obese individuals.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.
- RAVELLI, G.P., STEIN, S.A. and SUSSER, M.W.: Obesity in young man after tamine exposure in utero and early infancy. New Eng. J. Med. 295:349, 1976.
- RODIN, J.- Social and immediate environmental influences on -- food selection.- Int. J. Obesity, 4:364, 1980.
- ROGOWSKI, P.; FABER, J.; and SIERSBAEK-NIELSEN, K.- Renal handling of 3,3,5'-triiodothyronine (reverse T-3) compared to

thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in different thyroid function states in man.- Act. Endocrinol., 94:337, 1980.

- ROOTH, G. and CARLSTROM, S.- Therapeutic fasting.- Acta Med. Scand., 187:455, 1970.
- ROZIN, P.- Acquisition of food preferences and attitudes to food.- Int. J. Obesity, 4:356, 1980.
- SALANS, L.B.: Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and experimental obesity. J. Clin. Invest. 53:848, 1974.
- SALEL, D.F., RIGGS, K.et.al.: The importance of type IV hyperlipoproteinemia as a predisposing factor in coronary artery disease. Amer. J. Med. 17:897, 1974.
- SAVILLE, E., and BURGER, A.- Starvation induced resistance to T-3 and its reversal by refeeding.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept. 1980.
- SCHACHTER, S.: Obesity and eating. Internal and external cues differentially affect the eating behavior of obese and normal subjects. Science, 161:751, 1968.
- SCHADE, D.S. and EATON, R.P.: Role of insulin and glucagon in obesity. Diabetes. 23:657, 1974.
- SCHEMMENL, R., MICKELSON, O. and GILL, J.L.: Dietary obesity in rats. J. Nutric. 100:1041, 1972.
- SCHIMERT, G. CH.: Consecuencias cardiovasculares de la obesidad. Triángulo. 13:31, 1974.
- SCHMITT, T.; LUQMAN, W.; MCCOOL, C.; LENZ, F.; AHMAD, U.; NO-

- LAN, S.; STEPHAN, T.; SUNDER, J.H., and DANOWSKI, T.S.-
Unresponsiveness to exogenous TSH in obesity.- *Int. J. Obesity*, 1:185, 1977.
- SCHMULLING, R.M.; SCHULER, B.; LUFT, D., and EGGSTEIN, M.- Variations in clinical and clinico-chemical parameters in hospitalised patients on total fasting compared to a control group.- Third International Congress on Obesity- Roma, sept. 1980.
 - SCHONBORN, J.; WECHSLER, J.G., RABAST, U.; JAGER, H., and DITSCHUNEIT, H.- The effect of dietary composition and energy intake on plasma thyroid hormones.- Second International Congress on Obesity.- Washington, oct., 1977.
 - SCHREIBMAN, P.H. and DELL, R.B.: Human adipocyte cholesterol. Concentration, localization, synthesis and turnover. *J. Clin. Invest.* 55:986, 1975.
 - SCHTEINGART, D.E.; and CONN, J.W.- Characteristics of the increased adrenocortical function observed in many obese patients.- *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 131, 388, 1965.
 - SHETTY, K.R.; KALKHOFF, R.K.- Human chorionic gonadotrophin treatment in obesity.- *Arch. Inter. Med.*, 137:151, 1977.
 - SHUKLA, A., FORSYTH, H.A., ANDERSON, L.M. and MARWAH, S.M: Infantile obesity. *Brit. Med. J.* 4:507, 1972.
 - SIEGEL, S.- *Estadística no paramétrica*.- Ed. Trillas. Méx.co, 1972.
 - SIMS, E.A.H., GOLDMAN, R.F. et.al.: Experimental obesity in man. *Trans. Ass. Amer. Phys.* 81:153, 1968.
 - SIMS, E.H.A.: Experimental obesity. Dietary-induced thermogene-

- sis and their clinical implications. Clin. Endocr. Metab. 5:377, 1976.
- SILVERSTONE, J.T., GORDON, R.P. and STUNKARD, A.J.: Social factors in obesity in London. Practitioner. 202:682, 1969.
 - SJOSTROM, L. and BJORNTORP, P.: Body composition and adipose tissue cellularity in human obesity. Act.Med.Scand. 195: 201, 1974.
 - SJOSTROM, L.- The influence of cortisol and insulin on noradrenaline induced lipolysis in human adipose tissue.- Second International Congress on Obesity.- Washington, oct. 1977.
 - SMITH, G.P., and GIBBS, J.- Cholecystokinin and satiety: theoretic and therapeutic implications.- In "Hunger:basic mechanisms and clinical implications". Ed. Novin, D.; Wywicka, W. and Bray, G.A.- New York, 1976.
 - SPAULDING, S.W.; CHOPRA, I.J.; SHERWIN, R.S. and LYALL, S.S.- Effect of calorie restriction and dietary composition on serum T-3 and reverse T-3 in man.- J.Clin.Endoc. Metab., 42:197, 1976.
 - STALLEY, S., and GARROW, J.S.- Photographic and ultrasonic methods for measuring changes in subcutaneous fat distribution.- In "Recent advances in obesity research". Ed. Howard, A., London, 1975.
 - STEFFENS, A.B.- Influence of reversible obesity on eating behaviour, blood glucose and insulin in the rat.- Am. J. Physiol, 228:1738, 1975.
 - STERN, J.S.- Genetic influence in the development of obesity: focus of food intake.- Int. J. Obesity, 4:304, 1980.

- STERN, J.S.; SCHULTZ, C.; MOLE, P.; SUPERKO, H.R., and BERNAUER, E.- Effect of caloric restriction and exercise on basal metabolism thyroid hormone.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.
- STOKHOLM, K.H.- Decrease in serum free triiodothyronine, thyroxine-binding globulin and thyroxine binding prealbumin -- whilst taking a very-low calorie diet.- Int.J. Obesity, 4: 133, 1980.
- STOKHOLM, K.H.; BROCHNER-MORTENSEN, J., and HOILUND-CARLSEN, P. F.- Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women.- Int.J. Obesity, 4:57, 1980.
- STOKHOLM, K.H.; JENSEN, G.F.; HANSEN, B.B.; and QUADE, F.- Very-low calorie diet in the treatment of massive obesity: preliminary experience.- Int. J. Obesity, 4:213, 1980.
- STRAIN, G.; ZUMOFF, B.; KREAM, J.; O'CONNOR, J.; LEVIN, J.; STRAIN, J.; KNITTLE, J., and FUKUSHIMA, D.K.- Sex difference in the endocrinopathy of obesity.- Third International Congress on obesity. Roma, sept., 1980.
- STRATA, A.; UGOLOTTI, G.; CONTINI, C.; MAGNATI, G.; PUGNOLI C. TIRELLI, F., and ZULIANI, U.- Thyroid and obesity: survey of some function test in a large obese population.- Int.J. Obesity, 2:333, 1978.
- STUART, R.B.- Behavioral control of overeating.- Beh.Res.Thur., 5:357, 1967.
- STUART, R.B.- Behavioral control of overeating: a status report.- In "Obesity in perspective". Ed. Bray, G.A.- Washington, 1975.

- STUNKARD, A.J.- From explanation to action in psychosomatic medicine: the case of obesity.- *Psychosom. Med.*, 37:195, 1975.
- STUNKARD, A.J.- Behavioral treatment for obesity: failure to maintain weight loss.- In "Behavioral self-control". Ed. Stuart, R.B., New-York, 1977.
- STUNKARD, A.J.- Behavioral treatment of obesity: the current status.- *Int. J. Obesity*, 2:237, 1978.
- STUNKARD, A.J. and MAHONEY, M.J.- Behavioral treatment of the eating disorders.- In "Handbook of behavior modification and behavior therapy". Ed. Leitenberg, H.- Englewood -- Cliffs, 1976.
- SULZMAN, F.G.; FULLER, C.A.; and MOORE-EDE, M.C.- Feeding time synchronizes primate circadian rhythms.- *Physiol. Behav.*, 18:775, 1977.
- SEANSON, D.W., and DINELLO, F.A.- Follow-up of patients starved for obesity.- *Psychosomatic Med.*, 32:209, 1970.
- THOMSON, T.J., RUNCIE, J. and MILLER, V.: Treatment of obesity by total fasting for up to 249 days. *Lancet*, 2:992, 1966.
- THOMPSON, P.D.; JEFFERY, R.W.; WING, R.R., and WOOD P.D.- - Unexpected decrease in plasma high density lipoprotein cholesterol with weight loss.- *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 2016, 1979.
- TOSS, L.; KROTKIEWSKI, M.; LINDSTEDT, LUNDBERG, P.A.; HOLM, G., and BJORNTORP, P.- Thyroid hormones and sex hormones binding globulin in obese patients treated with low energy intake with or without exercise.- Third International Congress on Obesity. Roma, sept., 1980.

- TZAGOURNIS, M.: Obesity.- In "Endocrinology".- Ed. Mazzaferri, E.L.- Second Edition.- U.S.A., 1980.
- VAGENAKIS, A.G.; PORTNAYM, G.I.; O'BRIAN, J.T.; RUDOLPH, M.; ARKY, R.A.; INGBAR, S.H., and BRAVEMAN, L.E.- Effect of starvation on the production and metabolism of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid obese patients.- J. Clin. Endoc. Metab., 45:1305, 1977.
- VAGUE, J., RUBIN, P.H., JUBELIN, J. y VAGUE, PH.: Las diversas formas de obesidad. Triángulo, 13:41, 1974.
- VERHOEVEN, R.P.; VISSER, T.J.; DOCTER, R., and LAMBERTS, S.W.J: Plasma thyroxine, 3,3'5'-triiodothyronine and 3,3'5'-triiodothyronine during beta-adrenergic blockade in hyperthyroidism.- J. Clin. Endoc. Metab., 58:255, 1977.
- VIEDMA, J.A.- Metodos estadisticos. Ed. del Castillo. Madrid, 1972.
- VINIK, A.I.; KALK, W.J.; McLAREN, H., and PAUL, M.- Impaired prolactin response to synthetic thyrotropin-releasing hormone after a 36 hour fast.- Horm., Metab. Res., 6:499, 1974.
- VINIK, A.I.; KALK, W.J., and McLAREN, H.- Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin-releasing hormone.- J. Clin. Endocrinol. Metab., 40:509, 1975.
- VISER, T.J.; LAMBERTS, S.W.J.; WILSON, J.P.H.; DOCTER, R., and HENNEMANN, G.- Serum thyroid hormone concentrations during prolonged reduction of dietary intake.- Metabolism, 27:405, 1978.
- VOLPE, J.J. and VAGELOS, P.R.- Mechanisms and regulation of biosynthesis of saturated fatty acids.- Physiol. Rev., 56:339, 1976.

- WADE, G.N.: Gonadal hormones and behavioral regulation of body weight. *Physiol. Behav.* 8:523, 1972.
- WALES, J.K.- The effect of fenfluramine on weight loss during restricted dietary regimes.- *Int. J. Obesity*, 4:127, 1980.
- WEBER, G.; SINGHAL, R.L.; and SRIVASTA, S.K.- Insulin: Supresor of biosynthesis of hepatic gluconeogenic enzymes.- *Proc. Acad. Sci.*, 53:96, 1966.
- WEBER, G.; LEA, M.A.; FISHER, E.A., and STAMM, N.B.- Regulatory pattern of liver carbohydrate metabolizing enzymes: Inulin as inducer of key glycolytic enzymes.- *Enzymol. Biol. Clin.*, 7:11, 1966.
- WECHSLER, J.G.; SCHONBORN, J.; JAGER, H., and DITSCHUNEIT, H.- Changes in protein metabolism during total starvation of outpatients.- *Int. J. Obesity*, 2:390, 1978.
- WEINSIER, R.L., FUCHS, R.J., KAY, T.D. et.al.: Body fat: its relationship to coronary heart disease blood pressure, lipid and other risk factors measured in a large male population. *Amer. J. Med.* 61:815, 1976.
- WIDDOWSON, E.M.; CRAB, D.E., and MILNER, R.D.G.- Cellular development of some human organs before birth.- *Archs. Dis. Childh.*, 47:652, 1972.
- WIDHALM, K.; WENINGER, M.; SCHERNTHANER, G., and STROBL, W.- Basal and stimulated hormone profile in obese children: affect of weight reduction during a three week diet therapy.- *Third International Congress on Obesity.- Roma, sept. 1980.*
- WILCOX, R.G.- Triiodothyronine, TSH, and prolactin in obese women.- *Lancet*, 1: 1027, 1977.

- WILKINSON, P. W., PARKIN, J.M., PEARLSON, J. et.al.: Obesity in childhood: a community study in Newcastle upon Tyne. *Lancet*. 1:350, 1977.
- WILLIAM-OLSON, T.; SJOSTROM, L.- Development of adipose tissue cellularity in adult obese women over a 6 to 9 years period.- Third International Congress on Obesity. Roma, set. 1980.
- WILSON, T.G.- An evaluation of behavioral therapy in obesity.- *Int. J. Obesity*, 4:371, 1980.
- WINICK, M.- Changes in nucleic acid and protein content of the human brain during growth.- *Pediat. Res.*, 2:352, 1968.
- WINICK, M., and NOBLE, A.- Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat.- *Dev. Biol.*, 12:451, 1965.
- WINICK, M., and ROSSO, P.- Nutritional effects on brain DNA and proteins.- In "Dietary Lipids and Postnatal Development". Ed. Galli, C., Jacini, C., and Pecile, A. New York, 1973.
- WISE, A.: Obesity and glucose receptors. *Lancet*, 1:51, 1975.
- WOLFF, O.H. and LLOYD, J.K.: Childhood obesity. *Proc. Nutr.Soc.* 32:195, 1973.
- WURTMAN, J.- Control of carbohydrate intake in young and adults animals.- *Int. J. Obesity*, 4:310, 1980.
- YANG, M.U.; and ITALIE, B.Von.- Composition of weight lost during short-term weight reduction. Metabolic responses of obese subjects to starvation and low-calorie ketogenic and nonketogenic diets.- *J.Clin.Invest.*, 58:722, 1976.

- YORK, D.A. and BRAY, G.A.: Dependence of hypothalamic obesity on insulin, the pituitary and the adrenal gland. Endocrinology, 90:885, 1972.
- YOUNG, R.L.: HCG, in the control of weight. J.A.M.A. 236:2495, 1976.
- ZAPATERO, J.; VENTURA, A. y CUBILLO, J.M.: Fisiopatología respiratoria de la obesidad. Hosp. Gen. 3:193, 1976.

