



OBESIDAD: EPIDEMIA DEL NUEVO MILENIO

Guido Lastra Lastra¹, Guido Lastra González²

1. MD. DSc, Profesor Titular, PhD en Ciencias, Médico Internista, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá.
2. MD. Internista, Endocrinólogo. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá

* Correspondencia: glastral@unal.edu.co

Resumen

La obesidad es una de las enfermedades más antiguas del mundo, sin embargo hasta hace relativamente poco se ha reconocido como tal, debido a su gran incidencia en la salud pública por sus características epidémicas y por las funestas asociaciones que la acompañan.

Aún cuando es sus comienzos esta acumulación de energía permitió la supervivencia en épocas de hambruna, la evolución hormonal que implica este fenómeno la ha convertido en una afección epidémica, propiciada por el sedentarismo y la sobre alimentación. El sueño de nuestros ancestros de comida disponible con menor esfuerzo ha llegado a ser una pesadilla.

Un gran número de factores hormonales producidos en diversos tejidos por más de 450 genes se encargan de mantener una homeostasis energética cuya alteración puede promover la obesidad; a su vez los adipocitos hipertróficos producen adipocinas que alteran el metabolismo de la glucosa, predisponiendo a diabetes mellitus y a la lesión del endotelio vascular generando en-

fermedad cardiovascular. La obesidad se constituye así en un estado proinflamatorio crónico de bajo grado.

Las diferentes estrategias de tratamiento de esta enfermedad multifactorial implican una disminución en el aporte y un aumento del gasto energéticos.

El tratamiento definitivo a muy largo plazo posiblemente resulte del desarrollo de la biología molecular, sin embargo en el momento actual ese horizonte está tan lejano que el conocimiento de las graves complicaciones de la obesidad, los esfuerzos educativos, los cambios en el medio ambiente y en el estilo de vida son críticos para enfrentar el desafío.

Palabras clave: obesidad, diabetes mellitus, tejido adiposo, metabolismo basal, termodinámica, hiperfagia, salud pública, leptina, apetito, saciedad.

Summary

Obesity is one of the oldest diseases in the world.

Nevertheless, the importance of this true epidemic and its unfortunate pathological associations have been called into attention since relatively a short time ago. Even if energy storage in early times allowed survival of mankind during starvation times, the hormonal machinery responsible for this has turned against us in modern days, due to industrialization, sedentarism and overfeeding that characterises industrialised societies. Therefore, the dream of our ancestors, food easily available with less physical work, has turned into a nightmare. More than 450 genes work together to produce a great number of hormonal factors that regulate energy homeostasis, and their variation is the cornerstone of obesity. Hypertrophied and dysfunctional adipocytes produce adipokines that alter glucose metabolism, predispose to the diabetes mellitus type 2 and can also damage vascular endothelium, making obesity a chronic low grade proinflammatory state.

Development of different strategies for treatment of this multifactorial disease necessarily implies a reduction in energy storage, and an increase in its expenditure. In the long term, definitive treatment of obesity might result from advances related to molecular biology development. Nonetheless, that horizon is very distant at the present time, and knowledge of the serious complications of obesity, educational efforts, and changes in our environment and lifestyle are critical to face the challenge of obesity.

Key words: obesity, diabetes mellitus, adipose tissue, basal metabolism, thermodynamics, hyperphagia, public health, appetite, satiation.

Introducción

La obesidad es una de las enfermedades metabólicas más antigua de la humanidad, sin embargo, hasta hace relativamente poco se ha

Tabla 1. *Enfermedades asociadas al sobrepeso u obesidad*

Hipertensión
Diabetes Mellitus 2
Dislipidemia
Enfermedad Arteriovascular
Enfermedad Coronaria
Enfermedad Cerebrovascular
Falla Cardíaca
Osteoartritis
Apnea del sueño
Litiasis Biliar
Cáncer

reconocido como tal y se ha develado el cortejo funerario que la acompaña (Tabla 1).

El interés de los antiguos investigadores estuvo por mucho tiempo centrado en epidemias muy ruidosas que producían mortalidad masiva, particularmente de tipo infeccioso.

El avance de nuevas tecnologías médicas, especialmente de aquellas basadas en la biología molecular ha sido fundamental en la focalización investigativa de las últimas décadas sobre el origen de la obesidad, hecho también impulsado por su elevada prevalencia que ocasiona alto costo personal social y estatal.

Se busca afanosamente solución a esta epidemia relacionada con el desbalance calórico originado por el exceso de energía ingerida con respecto a la energía gastada y producto de la sobre alimentación y la vida sedentaria, asunto con repercusiones culturales, socioeconómicas y psicológicas (1).

Regulación de la homeostasis energética

La obesidad es consecuencia de una alteración en el balance energético que mantiene el peso, la cual está representada por una ecuación en la



cua la energía ingerida en forma de alimentos debe ser igual a la energía gastada, si el extremo izquierdo de esta ecuación se aumenta con relación al gasto el exceso de energía será acumulado en forma de grasa en el tejido adiposo. El proceso para disminuir estos depósitos y por lo tanto bajar de peso está representado por una ecuación inversa en la cual el gasto será mayor que el aporte energético y el organismo estará obligado a utilizar los depósitos de grasa (2).

El aporte energético está dado por la ingesta de alimentos, el gasto en cambio es la suma de varios componentes: el metabolismo basal, esto es la energía gastada para mantener las funciones vitales, utiliza entre un 50-70% del gasto energético, el efecto térmico de los alimentos, dado por su procesamiento, digestión, absorción y depósito invierte cerca de un 10% del gasto, el componente final esta representado por la actividad y el ejercicio físicos, que a diferencia de los anteriores puede ser modificado voluntariamente, yendo desde 20-50% en individuos normales, hasta 80% en atletas entrenados.

Este enfoque energético de la obesidad basado en la primera ley de la termodinámica podría ser modificado por factores hereditarios que condicionan el gasto energético así como el tamaño de la masa grasa corporal; sin embargo la operabilidad de estos factores sería cuestionable en condiciones de aporte energético deficitario. En este sentido el sedentarismo y la sobre ingesta energética parecen ser los principales culpables de la epidemia del nuevo milenio: la obesidad (3).

Importancia de la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial cuyas consecuencias para la salud tanto física como psíquica, tales como la hipertensión, la resistencia a la insulina, la

dislipidemia, la diabetes, la enfermedad coronaria, la propensión a diversos tipos de cánceres, el bajo nivel de autoestima, la discriminación social y económica son funestas para los individuos que la padecen (4). Debido a su alta prevalencia impulsada por un estilo de vida basado en la sobrealimentación y en el sedentarismo se ha convertido en la epidemia de este milenio; en un problema de salud pública que en algunos países representa un alto porcentaje del gasto social.

El "Gene de la Obesidad"

El descubrimiento de la leptina en 1944 generó un gran interés sobre esta hormona que parecía solucionar los problemas originados por una enfermedad crónica como es la obesidad (5), sin embargo debido a que esta hormona es producida por el tejido adiposo rápidamente se pudo observar que sus concentraciones eran mayores en las personas obesas lo cual ponía en entredicho su posible aplicación para el control del peso (6).

El tejido adiposo órgano endocrino

El tejido adiposo es un importante órgano endocrino (7,8) capaz de secretar numerosos productos que no sólo intervienen en el mantenimiento de la homeostasis sino que pueden influir en otros procesos del organismo, de manera local, periférica y aún efectos centrales, a su vez el tejido adiposo recibe influencias de otros sistemas incluyendo el SNC (Figura 1).

El descubrimiento de la leptina, sin embargo, propició una serie de investigaciones que han permitido un gran avance en el conocimiento sobre los factores que controlan el apetito, la saciedad y el control del gasto energético, esto es el control del peso por el organismo, pero a pesar de estos avances importantes aún estamos lejos de encontrar la herramienta ideal que nos permita

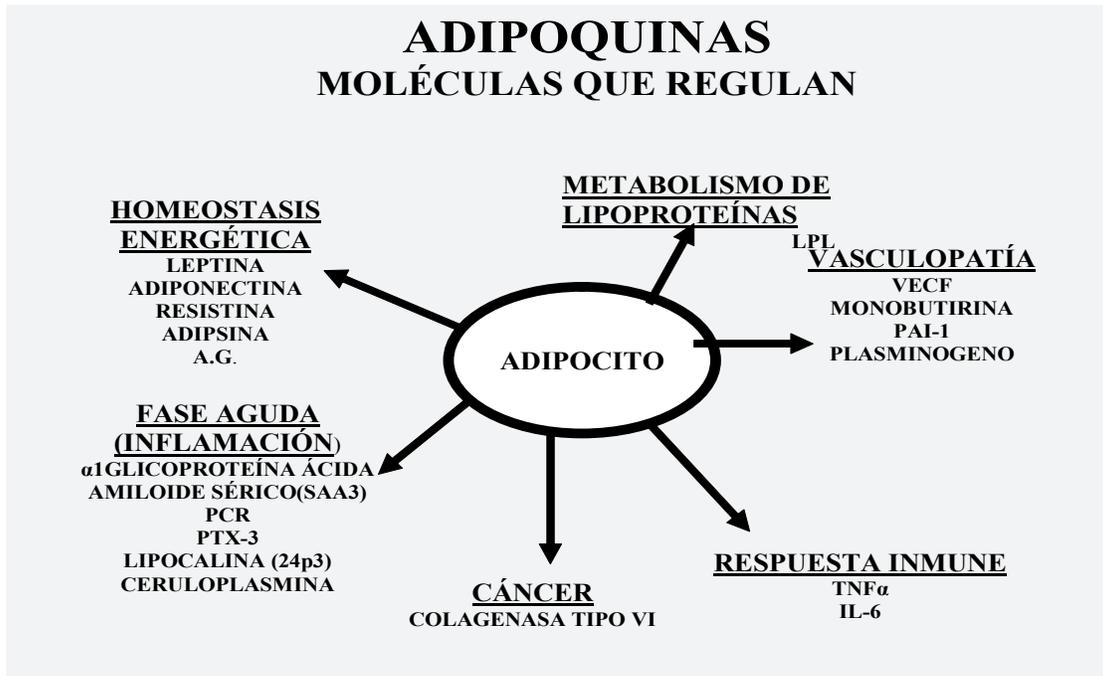


Figura 1. Adipoquinas y su participación en diferentes procesos que conducen a patologías relacionadas con la obesidad. Algunas moléculas pueden participar en diferentes procesos. (A.G. Ácidos grasos, PCR Proteína C Reactiva, PTX-3 Pentrexina, VECF Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, PAI-1 Factor Inhibidor del Activador del Plaminogeno 1, TNF α Factor de Necrosis Tumoral α , IL-6 Interleukina 6).

controlar la epidemia de la obesidad.

especialmente a nivel hepático (9).

La presencia concomitante de obesidad e hiperleptinemia se ha explicado en una falta de acción de la hormona (resistencia). Evolutivamente esta resistencia a la acción de la leptina podría considerarse como favorable ya que permite la acumulación de grasa que posteriormente podría utilizarse en épocas de escasez. Otra hormona secretada por el adipocito cuyas acciones son semejantes a la leptina es la adiponectina, cuyas concentraciones son mayores en las mujeres. Esta hormona disminuye con el aumento del índice de masa corporal (IMC) y el aumento de la resistencia a la insulina, en los diabéticos con enfermedad coronaria (EC) se han detectado menores niveles de adiponectina, comparados con diabéticos sin EC, indicando su importancia en estos eventos. Contrariamente la resistina disminuye la acción de la insulina,

Síndrome metabólico

Para algunos investigadores la resistencia a la insulina, esto es la deficiente acción de la insulina para promover sus efectos biológicos, tiene un origen genético, esta resistencia se incrementa con la obesidad (10).

Con el nombre de síndrome metabólico, cuarto de la muerte, síndrome de resistencia a la insulina se ha descrito una agrupación de signos y marcadores bioquímicos (Tabla 2), que comprende entre otros, baja sensibilidad a la insulina, hiperinsulinemia compensatoria, obesidad abdominal (androide), intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol HDL y ovarios poliquisticos (11,12).



Tabla 2. Síndrome metabólico y sus consecuencias.

OBESIDAD ABDOMINAL *

Circunferencia de cintura ≥ 102 cm (H), ≥ 88 cm (M)

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA *

Ayunas: $>110 < 126$ mg/dl, 2h post $>140 < 200$ mg/dl

DISLIPIDEMIA *

Triglicéridos ≥ 150 mg/dl

HDL *-Colesterol : <40 mg/dl (H), <50 mg/dl (M)

LDL Pequeñas y densas

HIPERTENSIÓN * $>130/85$

CONSECUENCIAS

Diabetes Mellitus

Aterosclerosis

Enfermedad Vacular

Disfunción Endotelial

Hipercoagulabilidad (\uparrow PAI-1)

Estado Proinflamatorio

* Presencia de tres datos positivos definen el síndrome PAI-1 Inhibidor del Activador del Plasminógeno (ATP III)

Las consecuencias finales del síndrome metabólico son el desarrollo de arteriosclerosis y diabetes mellitus 2 (13).

La obesidad abdominal (visceral) se ha implicado en la génesis del SM debido a su producción de moléculas que aumentan la resistencia a la insulina al tiempo que generan un estado proinflamatorio (9).

Función neuroendocrina

Existe otra serie de hormonas encargadas de regular el hambre o la saciedad y por ende el depósito de grasa, producto de un sistema evolutivo que posiblemente se desarrolló en épocas remotas cuando obtener comida, esto es energía, era muy difícil y debía aprovisionarse el organismo con buenos depósitos para resistir las épocas de hambre. Así se desarrollaron mecanismos redundantes para almacenar energía contra otros, muy pocos, para disminuirla, de modo

que parecería que fatalmente tendemos hacia la obesidad. También es entendible que teniendo obligatoriamente que gastar energía para mantener la vida, ya que todas nuestras acciones voluntarias e involuntarias requieren de ella, tener reservas energéticas parece una opción imprescindible (8,13).

En este control neuroendocrino de la obesidad intervienen un gran número de factores u hormonas cuyo conocimiento actual es parcial en muchos aspectos, así por ejemplo el *neuropéptido Y* (NPY) hipotalámico contrarresta la leptina aumentando el apetito (acción orexígena) y disminuyendo el gasto calórico, igual acción ejerce la hormona concentradora de melanina (MCH), experimentalmente las sustancias inhibitoras de estas hormonas disminuyen el apetito y por lo tanto el peso, así por ejemplo la leptina estimula los receptores hipotalámicos generando señales anorexígenas como la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), la cual al actuar sobre sus receptores (RMC4) disminuye el apetito y aumenta el gasto calórico (RMC3), efecto mediado por el sistema simpático. Otro péptido estimulado por la acción de la leptina llamado CART (*Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript*) también conlleva hacia la anorexia. La hormona AGRP (*Agouti Related Protein*) de origen hipotalámico, a semejanza del NPY aumenta el apetito antagonizando el efecto de la α -MSH sobre sus receptores.

Por otro lado e interactuando con la red de hormonas hipotalámicas, muy brevemente descritas anteriormente, el sistema digestivo también envía señales al sistema nervioso central para el control energético. Se ha observado que cerca de 90% de las personas que pierden peso recuperan con el tiempo el peso perdido, aún cuando este fenómeno se debe en parte a una falla en modificar su estilo de vida, también es debido al

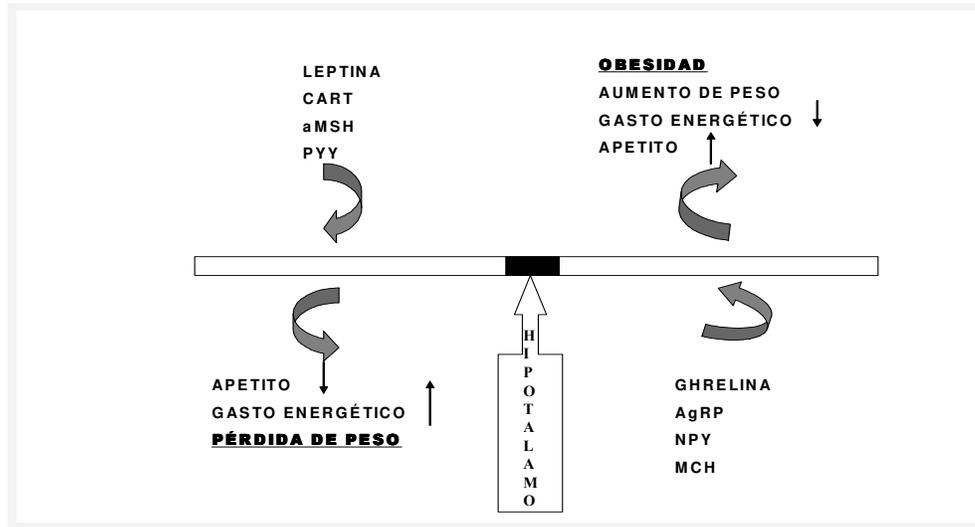


Figura 2. La telaraña neuroendocrina. Centro de recepción, integración y respuestas

cambio hormonal producido por la pérdida de la masa grasa y por consiguiente disminución de los niveles de leptina y el aumento de la ghrelina, lo cual repercute en una disminución de las hormonas tiroideas, disminución de la actividad simpática, aumento de la actividad parasimpática, disminución del gasto calórico, como si el organismo tuviera un “adipostato” y tratara de recuperar la energía perdida.

Recientemente se ha demostrado que el *peptido YY* (PYY), sintetizado en las células intestinales y liberado en relación con la ingestión calórica, produce un efecto de saciedad en los sujetos experimentales.

En la célula también existe una interacción del medio hormonal con algunas enzimas y sus productos del metabolismo que pueden dirigir el destino de los nutrientes como ejemplo de esto están la producción de *malonil CoA* y de derivados de los ácidos grasos.

En el SNC hipotalámico se reciben señales neuroendocrinas que indican el estado energético del organismo, allí se integran y se emiten

órdenes hormonales anabólicas que implican aumentar la ingesta calórica y ahorrar el gasto calórico, o catabólicas indicadoras de saciedad o de liberación calórica, siempre con miras a la supervivencia del organismo. El blanco de estas acciones está localizado en las unidades productoras de calor (UPC), regulando allí el depósito de energía al almacenarla como energía química en forma de ATP que posteriormente será utilizada para anabolismo o desacoplado este sistema permitiendo liberar la energía proveniente del metabolismo de los combustibles alimentarios en forma de calor.

Con esta telaraña de señales se establece un balance energético de modo que cuando alguno de los factores falla se producirán consecuencias que modificarán la masa grasa del individuo (Figura 2).

Dada la redundancia de las señales orexígenas son de indudable interés los estudios iniciados sobre los *canabinoides endógenos* (14,15) ya que el bloqueo, por eliminación, del receptor de canabinoides CB1 mostró un efecto anorexígeno central, en la periférica su bloqueo aumentó el



gasto energético al disminuir la lipogénesis, de modo que se aportó menos energía a los adipocitos y se disminuyó su capacidad de almacenarla.

Aún cuando no se ha tratado aquí de hacer un análisis exhaustivo de la adipogénesis ni de la etiología de la obesidad se ha tratado de ilustrar como las señales originadas en diversos órganos como el tejido adiposo, el sistema digestivo, el sistema nervioso central (SNC) y el sistema autónomo, interactúan para el mantenimiento, la disminución o el aumento del peso corporal dependiendo del balance energético.

La obesidad un estado proinflamatorio

El síndrome metabólico se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria mediada por un proceso crónico de subinflamación que finaliza en arteriosclerosis (16). En la obesidad se encuentran niveles elevados del factor de necrosis tumoral α (FNT α) el cual interfiere la utilización de la glucosa, de marcadores de la inflamación: proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) y otros más (17). El adipocito participa en este proceso por medio de la producción de estos factores inductores de la inflamación con un potencial proinflamatorio igual o superior al de los macrófagos (18). Por lo tanto se ha considerado a la obesidad como un estado proinflamatorio que unido a alteraciones del sistema inmune llevaría a la producción de la enfermedad cardiovascular (19).

Investigaciones recientes han permitido evidenciar que el tejido adiposo visceral al ser infiltrado por los macrófagos, magnifica la producción de las moléculas proinflamatorias descritas en la obesidad (20).

Al parecer el estado de resistencia a la insulina con sus respectivas alteraciones de la señaliza-

ción en los macrófagos favorece el incremento del CD36, molécula proaterogénica, encargada de captar las LDL oxidadas, principales transportadoras de colesterol, llevando a la formación de células espumosas, que constituyen la fuente de la aterogénesis (21). Esto podría explicar la fuerte relación existente entre el síndrome metabólico y las enfermedades vasculares.

Drogas como los salicilatos, glitazonas metformina y otras podrían actuar mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo el estado proinflamatorio.

En la actualidad las investigaciones sobre la obesidad y sus consecuencias se dirigen, en el campo experimental, a conocer mejor todos estos actores, comenzando por la diferenciación de los adipocitos, su funcionamiento, la modificación de algunas señales hormonales o de sus receptores, para llegar en mediano plazo a producir sustancias que controlen el apetito o el gasto calórico, claro está sin producir efectos deletéreos.

Tratamiento de la obesidad

Mientras tanto el tratamiento de la obesidad está encaminado a disminuir los factores de riesgo que ella conlleva y su urgencia estará dada por el cortejo de las enfermedades asociadas.

En general un tratamiento puede considerarse satisfactorio si logra reducir de 5-10% del peso inicial en un período de 6-12 meses, muy satisfactorio si continúa la disminución del peso y sobre todo si esta disminución persiste en el tiempo. Esta modesta reducción del peso se acompaña de mejoría de los factores de riesgo cardiovascular, el riesgo de progresión hacia diabetes mellitus se ha estimado que puede disminuir en 58% con la pérdida de 5.6 kg, en estudios

con cuatro años de seguimiento.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico incluye dietas restringidas en calorías, aumento de la actividad física y cambios del comportamiento. La práctica de ejercicio diario intenso hasta donde lo permitan las condiciones del paciente va desde 30-60 minutos diarios en el camino de sobre peso (IMC 18.5-24.9) hacia la obesidad (IMC>30), hasta 90 minutos si se está en reganancia del peso perdido(22). El ejercicio regular tratará de inducir pérdida de peso a pesar de los cambios adaptativos que se producen con la disminución de la masa grasa, y más aún el ejercicio sin modificación del peso mejorará la condición cardiovascular.

No existe una dieta “milagrosa” para promover la pérdida de peso (23), aún cuando existe controversia en cuanto a la composición de los macronutrientes en la dieta, “una caloría es una caloría” venga de donde viniere y por lo tanto lo importante parece ser la restricción calórica, creando un déficit energético que obligue al organismo a utilizar los depósitos de energía la grasa, para completar los requerimientos del gasto energético (24). En este concepto también cabe la afirmación que no existen alimentos “malditos” que promuevan más la obesidad que otros, la cantidad y no la fuente del alimento ingerido parece ser lo importante.

Es así como se ha considerado que una dieta con una distribución de alrededor de 50% de las calorías en forma de carbohidratos, 25 % de proteínas y 25% de grasas, la mayoría insaturadas, parece conveniente, siempre y cuando, el contenido calórico total de la misma sea deficitario, esto es unas 1.200 kcal, para la mayoría de las personas adultas, teniendo en cuenta su actividad. Se aconseja además 20-30 g de fibra, unos 4

g de sal y que el contenido de colesterol se sitúe en 200 mg diarios.

Tratamiento farmacológico

Las dos drogas aprobadas por la Federación Americana para el control de las Drogas y Alimentos (FDA) para uso prolongado incluyen la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, que disminuye el RNAm del NPY, produce un efecto anorexiantes y aumenta la calorígenesis. Sus efectos adversos más comunes son constipación, sequedad de la boca, insomnio, aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.

La otra droga, el orlistat es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal que bloquea en un 30% la absorción de las grasas ingeridas, como efectos adversos puede reducir la absorción de las vitaminas liposolubles (A,D,E,K). En un estudio con cuatro años de seguimiento el orlistat redujo el riesgo de progresión a diabetes mellitus 2, de la población estudiada, más que la sola dieta y el ejercicio.

Los tratamientos farmacológicos se han utilizado en pacientes dependiendo de su grado de obesidad o de la presencia de condiciones comórbidas, IMC mayor de 27 acompañado de comorbilidad, IMC mayor de 30 sin comorbilidad, como coadyuvantes de la dieta y el ejercicio si estos solos no han producido el efecto esperado después de 12 semanas; en general tienen la desventaja del costo, la persistencia de la persona en su uso, los efectos secundarios y si la disminución del peso ha sido inconsciente, sin modificación del comportamiento, la reganancia del peso es casi más segura.

Tratamiento Quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos han evolucionado



do desde los diseños iniciales que producían desnutrición y complicaciones aún peores que la obesidad, hasta los métodos modernos basados en la disminución de la capacidad gástrica como el by pass gástrico en Y de Roux, que ha mostrado una disminución entre 49-58% del exceso de peso en lapsos de 5-14 años, se ha acompañado de deficiencias de hierro, calcio, tiamina, vitamina A,C, y B12. La gastroplastia en banda vertical es un procedimiento más seguro pero menos efectivo. Otros tratamientos incluyen la aplicación de un tubo inflable alrededor del estómago y el balón intragástrico.

Está en avanzado desarrollo un marcapaso que se inserta en el estómago y puede manipularse desde el exterior para inducir sensación de saciedad.

Lo que parece claro es que sin programas de educación la epidemia de la obesidad seguirá extendiéndose, comprometiendo cada vez más a la población juvenil como a la adulta.

A medida que se avanza en el conocimiento de las hormonas y mecanismos que controlan el balance energético se van investigando experimentalmente sus posibilidades de control del peso, impulsador definitivo de estas investigaciones es la inmensa posibilidad de mercadeo que ellas conllevan (25,26).

Conclusión

Mientras llega la droga mágica que suprima el apetito sin producir efectos nocivos, debe entenderse que la obesidad es una enfermedad crónica del sistema del control energético, que se asocia con otras enfermedades que conllevan peligro inminente de muerte y que por lo tanto debe ser tratada de forma crónica. En ello participan las modificaciones del estilo de vida que incluye una forma diferente de comer, en

aumento de la actividad física y en los casos necesarios fármacos o aproximaciones quirúrgicas.

Referencias

1. **Lastra L G.** Obesidad Epidemia del Milenio. Trabajo de Promoción a Profesor Titular. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. 2003.
2. **Korner J, Aronne LJ.** The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment *J. Clin. Invest.* 2003;111:565-570.
3. **Jeffrey M, Zigman JM, Elmquist JK.** Minireview: From Anorexia to Obesity—The Yin and Yang of Body Weight Control. *Endocrinology.*2003;144:3749-3756
4. **Lee CH, Olson P, Evans RM.** Minireview: Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors *Endocrinology.*2003; 144:2201-2207.
5. **Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC.** Adipose tissue Insulin and Leptin as Adiposity Signals. *Recent Prog Horm Res* 2004;59: 267-285.
6. **Farooqi S, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, et al.** Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.* 2002;110:1093-1103.
7. **Bays H, Mandarino L, Defronzo RA.** Mechanisms of endocrine disease: Role of the Adipocyte, Free Fatty Acids, and Ectopic Fat in Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus: Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Agonists Provide a Rational Therapeutic Approach. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:463-478.
8. **Ahima RS, Flier JS.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism.*2000;11:327-332.
9. **Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A.** Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews.* 2002;23:201-229
10. **Reaven G, Abassi F, McLaughlin T.** Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. *Recent Prog Horm Res.*2004;59:207-223
11. **Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al.** The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive pro-

- tein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International Journal of Obesity*.2003;27:443–449.
12. **Chan DC, Watts GF, Sussekov AV, Barrett PHR, Yang Z, Hua J, Song S.** Compartments and insulin resistance in overweight-obese Caucasian men *Diabetes Research and Clinical Practice*.2004; 63 : 77–85.
 13. **Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS.** Hot Topic: Adipocytokines and Insulin Resistance. *J. Clin Endocrinol Metab*.2004;89:447–452.
 14. **Horvath TL.** Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J. Clin. Invest*. 2003;112:323–326.
 15. **Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y. et al.** The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest*.2003;112:423–431.
 16. **Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA.** Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinology*.2003;144:2195–2200.
 17. **Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al.** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest*.2003; 112:1821–1830 .
 18. **Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest*. 2003;112:1796–1808.
 19. **Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY et al.** The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J. Clin. Invest*. 2003;111:1373–1380 .
 20. **Fernández-Real JM, Ricart W.** Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome *Endocrine Reviews*.2003;24:278–301.
 21. **Liang C-P, Han S, Okamoto H et al.** Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages. *J.Clin.Invest* .2004;113:764-773.
 22. **Saris WHM, Blair SN, Baak MA, Eaton SB et al.** How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *obesity reviews*.2003;4:101-114.
 23. **Hill JO Astrup A.** What diets should we be recommending for obesity? *obesity reviews* .2003;4:77–78.
 24. **Astrup A, Larsen TM, Harper A.** Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *The Lancet* 2004;364:897-899.
 25. **Hebebrand J, Friedel S, Schäuble N, Geller F, Hinney A.** Perspectives: molecular genetic research in human obesity. *Endocrine Reviews* .2003;4:139–146
 26. **Lara-Castro C, Garvey WT.** Diet, Insulin Resistance, and Obesity: Zoning in on Data for Atkins Dieters Living in South Beach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4197-4205.

